

PYRAZOLINE ALS PAR-1-ANTAGONISTEN ZUR BEHANDLUNG VON HERZ-KREISLAUF-ERKRANKUNGEN

Die vorliegende Erfindung betrifft das Gebiet der Blutgerinnung. Die vorliegende Erfindung betrifft insbesondere die Verwendung von Pyrazolinen als Arzneimittel, neue Pyrazoline und Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten, insbesondere von Herz-Kreislauf-Erkrankungen, vorzugsweise von thromboembolischen Erkrankungen.

Thrombozyten (Blutplättchen) sind ein wesentlicher Faktor sowohl in der physiologischen Blutstillung (Hämostase) als auch bei thromboembolischen Erkrankungen. Insbesondere im arteriellen System kommt Thrombozyten eine zentrale Bedeutung in der komplexen Interaktion zwischen Blutkomponenten und Gefäßwand zu. Unerwünschte Thrombozytenaktivierung kann durch Bildung plättchenreicher Thromben zu thromboembolischen Erkrankungen und thrombotischen Komplikationen mit lebensbedrohlichen Zuständen führen.

Einer der potentesten Plättchenaktivatoren ist die Gerinnungsprotease Thrombin, die an verletzten Blutgefäßwänden gebildet wird und neben der Fibrinbildung zur Aktivierung von Thrombozyten, Endothelzellen und mesenchymalen Zellen führt (Vu TKH, Hung DT, Wheaton VI, Coughlin SR, *Cell* 1991, 64, 1057-1068). An Thrombozyten *in vitro* und in Tiermodellen hemmen Thrombin-Inhibitoren die Plättchenaggregation bzw. die Bildung plättchenreicher Thromben. Beim Menschen können arterielle Thrombosen erfolgreich mit Inhibitoren der Thrombozytenfunktion sowie Thrombin-Inhibitoren behandelt werden (Bhatt DL, Topol EJ, *Nat. Rev. Drug Discov.* 2003, 2, 15-28). Deshalb besteht eine hohe Wahrscheinlichkeit, dass Antagonisten der Thrombinwirkung auf Blutplättchen die Bildung von Thromben und das Auftreten von klinischen Folgen wie Herzinfarkt und Schlaganfall vermindern. Weitere zelluläre Thrombinwirkungen, z.B. auf Gefäßendothel- und -glattmuskelzellen, Leukozyten und Fibroblasten, sind möglicherweise für entzündliche und proliferative Erkrankungen verantwortlich.

Die zellulären Effekte von Thrombin werden zumindest teilweise über eine Familie G-Protein-gekoppelter Rezeptoren (Protease Activated Receptors, PARs) vermittelt, deren Prototyp der PAR-1-Rezeptor darstellt. PAR-1 wird durch Bindung von Thrombin und proteolytische Spaltung seines extrazellulär liegenden N-Terminus aktiviert. Durch die Proteolyse wird ein neuer N-Terminus mit der Aminosäuresequenz SFLLRN... freigelegt, der als Agonist („Tethered Ligand“) zur intramolekularen Rezeptoraktivierung und Übertragung intrazellulärer Signale führt. Von der Tethered-Ligand Sequenz abgeleitete Peptide können als Agonisten des Rezeptors eingesetzt werden und führen auf Thrombozyten zur Aktivierung und Aggregation.

- 2 -

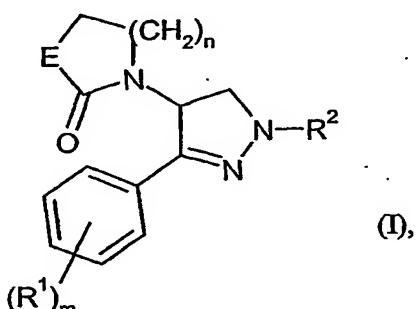
- Antikörper und andere selektive PAR-1-Antagonisten hemmen die Thrombin-induzierte Aggregation von Thrombozyten in vitro bei niedrigen bis mittleren Thrombinkonzentrationen (Kahn ML, Nakanishi-Matsui M, Shapiro MJ, Ishihara H, Coughlin SR, *J. Clin. Invest.* 1999, 103, 879-887). Ein weiterer Thrombinrezeptor mit möglicher Bedeutung für die Pathophysiologie 5 thrombotischer Prozesse, PAR-4, wurde auf humanen und tierischen Thrombozyten identifiziert. In experimentellen Thrombosen an Tieren mit einem dem Menschen vergleichbaren PAR-Expressionsmuster reduzieren PAR-1-Antagonisten die Bildung plättchenreicher Thromben (Derian CK, Damiano BP, Addo MF, Darrow AL, D'Andrea MR, Nedelman M, Zhang H-C, Maryanoff BE, Andrade-Gordon P, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2003, 304, 855-861).
- 10 In den letzten Jahren wurde eine Vielzahl von Substanzen auf ihre plättchenfunktionshemmende Wirkung geprüft. In der Praxis haben sich nur wenige Plättchenfunktionshemmer bewährt. Es besteht daher ein Bedarf an Pharmazeutika, die spezifisch eine gesteigerte Plättchenreaktion hemmen ohne das Blutungsrisiko erheblich zu erhöhen und damit das Risiko von thromboembolischen Komplikationen vermindern. Im Gegensatz zur Inhibition der Proteaseaktivität von 15 Thrombin mit direkten Thrombin-Inhibitoren sollte eine Blockade des PAR-1 zur Hemmung der Thrombozytenaktivierung ohne Verminderung der Gerinnungsfähigkeit des Blutes führen.

Eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es daher, neue PAR-1-Antagonisten zur Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen, wie z.B. thromboembolischen Erkrankungen bei Menschen und Tieren zur Verfügung zu stellen.

- 20 EP-A 466 408, EP-A 438 690, EP-A 532 918 und WO 93/24463 beschreiben strukturell ähnliche Pyrazolin-Derivate und ihre Verwendung als Pestizide.

WO 02/00651 beschreibt Pyrazolin-Derivate als Faktor Xa-Inhibitoren zur Behandlung von thromboembolischen Erkrankungen.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der Formel



25

in welcher

- 3 -

E für Methylen, NH, ein Sauerstoffatom oder ein Schwefelatom steht,

m für 0, 1, 2 oder 3 steht,

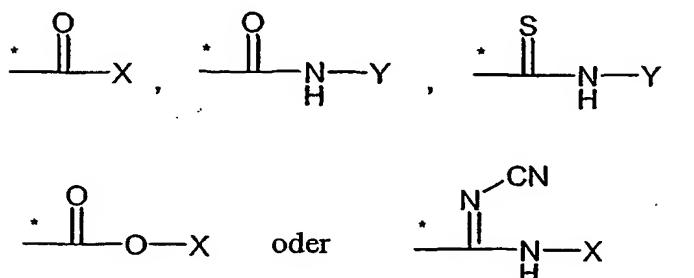
n für 1, 2 oder 3 steht,

R¹ für Halogen, Hydroxy, Amino, Cyano, Nitro, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Alkyl,
5 Alkoxy, Hydroxycarbonyl, Aminocarbonyl, Alkoxy carbonyl, Alkylaminocarbonyl oder
-NH(C=O)OR⁹ steht,

wobei

R⁹ für (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, (C₃-C₇)-Cycloalkylmethyl
oder (C₆-C₁₀)-Arylmethyl steht,

10 R² für eine Gruppe der Formel



steht,

wobei

* für die Anknüpfstelle an den Pyrazolinring steht,

15 X für R³ oder (C₁-C₈)-Alkylen-R⁴ steht,

wobei Alkylen mit 1 bis 4 Fluoratomen substituiert sein kann,

Y für R³ oder (C₁-C₈)-Alkylen-R⁴ steht,

wobei Alkylen mit 1 bis 4 Fluoratomen substituiert sein kann,

R³ für 1,3-Benzodioxol, 2,2-Difluor-1,3-benzodioxol, 2,3-Dihydro-1,4-benzodioxin,
2,2,4,4-Tetrafluor-4H-1,3-benzodioxin, Indanyl, 1,2,3,4-Tetrahydronaphthyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl oder 5- bis 10-gliedriges Heterocyclyl steht,

- 4 -

wobei Aryl, Heteroaryl, Cycloalkyl oder Heterocyclyl substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, Amino, Halogen, Cyano, Nitro, Monohalogenmethyl, Dihalogenmethyl, Trihalogenmethyl, Monohalogenmethoxy, Dihalogenmethoxy, Trihalogenmethoxy, Alkyl, Alkoxy, Alkylamino, Aryl, Hydroxycarbonyl, Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Alkylaminocarbonyl, Alkylcarbonyl, Alkylcarbonyloxy, Alkylcarbonylamino und Alkylsulfonyl,

R⁴ für Wasserstoff, 1,3-Benzodioxol, 2,2-Difluor-1,3-benzodioxol, 2,3-Dihydro-1,4-benzodioxin, 2,2,4,4-Tetrafluor-4H-1,3-benzodioxin, Indanyl, 1,2,3,4-Tetrahydronaphthyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, 5- bis 10-gliedriges Heterocyclyl, Hydroxy, Cyano, Trifluormethyl, gegebenenfalls mit Fluor substituiertes Alkylthio, -OR⁵, -C(=O)R⁶ oder -NR⁷R⁸ steht,

wobei Aryl, Heteroaryl, Cycloalkyl oder Heterocyclyl substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, Amino, Halogen, Cyano, Nitro, Oxo, Monohalogenmethyl, Dihalogenmethyl, Trihalogenmethyl, Monohalogenmethoxy, Dihalogenmethoxy, Trihalogenmethoxy, Alkyl, gegebenenfalls mit Alkoxycarbonyl substituiertes Alkoxy, Alkylamino, Aryl, Benzyl, Hydroxycarbonyl, Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Alkylaminocarbonyl, Alkylcarbonyl, Alkylcarbonyloxy, Alkylcarbonylamino und Alkylsulfonyl,

R⁵ für, gegebenenfalls mit Fluor substituiertes Alkyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, Benzyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl oder Alkylcarbonyl steht,

wobei Aryl, Benzyl oder Cycloalkyl substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, Amino, Halogen, Cyano, Nitro, Oxo, Monohalogenmethyl, Dihalogenmethyl, Trihalogenmethyl, Monohalogenmethoxy, Dihalogenmethoxy, Trihalogenmethoxy, Alkyl, Alkoxy, Alkylamino, Aryl, Benzyl, Hydroxycarbonyl, Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Alkylaminocarbonyl, Alkylcarbonyl, Alkylcarbonyloxy, Alkylcarbonylamino und Alkylsulfonyl,

R⁶ für Hydroxy, Amino, Alkyl, Alkylamino, Alkoxy, (C₆-C₁₀)-Aryl, Benzyloxy oder 5- bis 10-gliedriges Heterocyclyl steht,

- 5 -

wobei Aryl oder Benzyloxy substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, Amino, Halogen, Cyano, Nitro, Oxo, Monohalogenmethyl, Dihalogenmethyl, Trihalogenmethyl, Monohalogenmethoxy, Dihalogenmethoxy, Trihalogenmethoxy, Alkyl, Alkoxy, Alkylamino, Aryl, Benzyl, Hydroxycarbonyl, Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Alkylaminocarbonyl, Alkylcarbonyl, Alkylcarbonyloxy, Alkylcarbonylamino und Alkylsulfonyl,

5

R⁷ für Wasserstoff, Alkyl oder Benzyl steht,

10

R⁸ für Wasserstoff, Alkyl, Phenyl, Alkylcarbonyl, Alkoxycarbonyl, Alkylsulfonyl, gegebenenfalls mit Alkyl substituiertes Arylcabonyl oder gegebenenfalls mit Alkyl substituiertes Arylsulfonyl steht,

und ihre Salze, ihre Solvate und die Solvate ihrer Salze

15

zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten, insbesondere von Herz-Kreislauf-Erkrankungen, wie z.B. thromboembolischen Erkrankungen.

20

Erfnungsgemäße Verbindungen sind die Verbindungen der Formel (I) und deren Salze, Solvate und Solvate der Salze; die von Formel (I) umfassten Verbindungen der nachfolgend genannten Formeln und deren Salze, Solvate und Solvate der Salze sowie die von Formel (I) umfassten, nachfolgend als Ausführungsbeispiele genannten Verbindungen und deren Salze, Solvate und Solvate der Salze, soweit es sich bei den von Formel (I) umfassten, nachfolgend genannten Verbindungen nicht bereits um Salze, Solvate und Solvate der Salze handelt.

25

Die erfungsgemäßen Verbindungen können in Abhängigkeit von ihrer Struktur in stereoisomeren Formen (Enantiomere, Diastereomere) existieren. Die Erfindung umfasst deshalb die Enantiomeren oder Diastereomeren und ihre jeweiligen Mischungen. Aus solchen Mischungen von Enantiomeren und/oder Diastereomeren lassen sich die stereoisomer einheitlichen Bestandteile in bekannter Weise isolieren.

Sofern die erfungsgemäßen Verbindungen in tautomeren Formen vorkommen können, umfasst die vorliegenden Erfindung sämtliche tautomere Formen.

30

Als Salze sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung physiologisch unbedenkliche Salze der erfungsgemäßen Verbindungen bevorzugt. Umfasst sind aber auch Salze, die für pharmazeutische

- 6 -

Anwendungen selbst nicht geeignet sind aber beispielsweise für die Isolierung oder Reinigung der erfundungsgemäßen Verbindungen verwendet werden können.

Physiologisch unbedenkliche Salze der erfundungsgemäßen Verbindungen umfassen Säure-additionssalze von Mineralsäuren, Carbonsäuren und Sulfonsäuren, z.B. Salze der Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, Essigsäure, Trifluoressigsäure, Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure und Benzoësäure.

Physiologisch unbedenkliche Salze der erfundungsgemäßen Verbindungen umfassen auch Salze üblicher Basen, wie beispielhaft und vorzugsweise Alkalimetallsalze (z.B. Natrium- und Kaliumsalze), Erdalkalisalze (z.B. Calcium- und Magnesiumsalze) und Ammoniumsalze, abgeleitet von Ammoniak oder organischen Aminen mit 1 bis 16 C-Atomen, wie beispielhaft und vorzugsweise Ethylamin, Diethylamin, Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, Monoethanolamin, Diethanolamin, Triethanolamin, Dicyclohexylamin, Dimethylaminoethanol, Prokain, Dibenzylamin, *N*-Methylmorpholin, Arginin, Lysin, Ethylen diamin und *N*-Methylpiperidin.

Als Solvate werden im Rahmen der Erfundung solche Formen der erfundungsgemäßen Verbindungen bezeichnet, welche in festem oder flüssigem Zustand durch Koordination mit Lösungsmittelmolekülen einen Komplex bilden. Hydrate sind eine spezielle Form der Solvate, bei denen die Koordination mit Wasser erfolgt.

Im Rahmen der vorliegenden Erfundung haben die Substituenten, soweit nicht anders spezifiziert, die folgende Bedeutung:

Alkyl per se und "Alk" und "Alkyl" in Alkoxy, Alkylamino, Alkoxycarbonyl, Alkylaminocarbonyl, Alkylcarbonyl, Alkylcarbonyloxy, Alkylcarbonylamino und Alkylsulfonyl stehen für einen linearen oder verzweigten Alkyrest mit 1 bis 8, in der Regel 1 bis 6, vorzugsweise 1 bis 4, besonders bevorzugt 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, beispielhaft und vorzugsweise für Methyl, Ethyl, *n*-Propyl, Isopropyl, *n*-Butyl, *tert*-Butyl, *n*-Pentyl und *n*-Hexyl.

Alkylen steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylenrest mit in der Regel 1 bis 8, vorzugsweise 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, der gegebenenfalls eine oder mehrere Doppel- oder Dreifachbindungen enthält. Beispielsweise und vorzugsweise seien genannt Methylen, Ethylen, Propylen, Propan-1,2-diyl, Propan-2,2-diyl, Butan-1,3-diyl, Butan-2,4-diyl, Pentan-2,4-diyl, 2-Methyl-pantan-2,4-diyl.

Alkoxy steht beispielhaft und vorzugsweise für Methoxy, Ethoxy, *n*-Propoxy, Isopropoxy, *tert*-Butoxy, *n*-Pentoxy und *n*-Hexoxy.

- Alkylamino steht für einen Alkylaminorest mit einem oder zwei (unabhängig voneinander gewählten) Alkylsubstituenten, beispielhaft und vorzugsweise für Methylamino, Ethylamino, *n*-Propylamino, Isopropylamino, *tert*-Butylamino, *n*-Pentylamino, *n*-Hexylamino, *N,N*-Dimethylamino, *N,N*-Diethylamino, *N*-Ethyl-*N*-methylamino, *N*-Methyl-*N*-*n*-propylamino, *N*-Isopropyl-*N*-*n*-propylamino, *N*-*tert*-Butyl-*N*-methylamino, *N*-Ethyl-*N*-*n*-pentylamino und *N*-*n*-Hexyl-*N*-methylamino. C₁-C₃-Alkylamino steht beispielsweise für einen Monoalkylaminorest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder für einen Dialkylaminorest mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen pro Alkylsubstituent.
- 10 Alkoxycarbonyl steht beispielhaft und vorzugsweise für Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, *n*-Propoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl, *tert*-Butoxycarbonyl, *n*-Pentoxy carbonyl und *n*-Hexoxy-carbonyl.
- 15 Alkylaminocarbonyl steht für einen Alkylaminocarbonylrest mit einem oder zwei (unabhängig voneinander gewählten) Alkylsubstituenten, wobei die Alkylsubstituenten unabhängig voneinander in der Regel 1 bis 6, bevorzugt 1 bis 4, besonders bevorzugt 1 bis 3 Kohlenstoffatome aufweisen, beispielhaft und vorzugsweise für Methylaminocarbonyl, Ethylaminocarbonyl, *n*-Propylaminocarbonyl, Isopropylaminocarbonyl, *tert*-Butylaminocarbonyl, *n*-Pentylaminocarbonyl, *n*-Hexylaminocarbonyl, *N,N*-Dimethylaminocarbonyl, *N,N*-Diethylaminocarbonyl, *N*-Ethyl-*N*-methylaminocarbonyl, *N*-Methyl-*N*-*n*-propylaminocarbonyl, *N*-Isopropyl-*N*-*n*-propylaminocarbonyl, *N*-*tert*-Butyl-20 *N*-methylaminocarbonyl, *N*-Ethyl-*N*-*n*-pentylamino-carbonyl und *N*-*n*-Hexyl-*N*-methylaminocarbonyl. C₁-C₃-Alkylaminocarbonyl steht beispielsweise für einen Monoalkylaminocarbonylrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder für einen Dialkylaminocarbonylrest mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen pro Alkylsubstituent.
- 25 Alkylcarbonyl steht beispielhaft und vorzugsweise für Methylcarbonyl, Ethylcarbonyl, *n*-Propylcarbonyl, Isopropylcarbonyl, *tert*-Butylcarbonyl, *n*-Pentylcarbonyl und *n*-Hexylcarbonyl.
- Alkylcarbonyloxy steht beispielhaft und vorzugsweise für Methylcarbonyloxy, Ethylcarbonyloxy, *n*-Propylcarbonyloxy, Isopropylcarbonyloxy, *tert*-Butylcarbonyloxy, *n*-Pentylcarbonyloxy und *n*-Hexylcarbonyloxy.
- 30 Alkylcarbonylamino steht beispielhaft und vorzugsweise für Methylcarbonylamino, Ethylcarbonylamino, *n*-Propylcarbonylamino, Isopropylcarbonylamino, *tert*-Butylcarbonylamino, *n*-Pentylcarbonylamino und *n*-Hexylcarbonylamino.

- 8 -

Alkylsulfonyl steht beispielhaft und vorzugsweise für Methylsulfonyl, Ethylsulfonyl, *n*-Propylsulfonyl, Isopropylsulfonyl, *tert*-Butylsulfonyl, *n*-Pentylsulfonyl und *n*-Hexylsulfonyl.

Cycloalkyl steht für eine mono- oder bicyclische Cycloalkylgruppe mit in der Regel 3 bis 8, bevorzugt 5 oder 6 Kohlenstoffatomen, beispielhaft und vorzugsweise für Cycloalkyl seien genannt

- 5 Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl und Norbornyl.

Aryl per se und "Aryl" in Aryloxy und Arylcyclamino steht für einen mono- bis tricyclischen aromatischen Rest mit in der Regel 6 bis 14, bevorzugt 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, beispielhaft und vorzugsweise für Phenyl, Naphthyl und Phenanthrenyl.

Aryloxy steht beispielhaft und vorzugsweise für Phenoxy und Naphtyloxy.

- 10 Arylcyclamino steht beispielhaft und vorzugsweise für Phenylcarbonylamino und Naphtylcarbonylamino.

Heteroaryl steht für einen aromatischen mono- oder bicyclischen Rest mit in der Regel 5 bis 10, vorzugsweise 5 oder 6 Ringatomen und bis zu 5, vorzugsweise bis zu 4 Heteroatomen aus der Reihe S, O und N, beispielhaft und vorzugsweise für Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, Thiazolyl, Oxazolyl, 15 Oxadiazolyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, Triazolyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl, Indolyl, Indazolyl, Benzofuranyl, Benzothiophenyl, Chinolinyl, Isochinolinyl.

- Heterocyclyl steht für einen gegebenenfalls benzokondensierten, mono- oder bicyclischen, heterocyclischen Rest mit in der Regel 3 bis 10, vorzugsweise 5 bis 10, insbesondere 5 oder 6 Ringatomen und bis zu 3, vorzugsweise bis zu 2 Heteroatomen und/oder Heterogruppen aus der 20 Reihe N, O, S, SO, SO₂. Die Heterocyclyl-Reste können gesättigt oder teilweise ungesättigt sein. Bevorzugt sind 5- bis 8-gliedrige, monocyclische gesättigte Heterocyclylreste mit bis zu zwei Heteroatomen aus der Reihe O, N und S, beispielhaft und vorzugsweise für Oxetan-3-yl, Pyrrolidin-2-yl, Pyrrolidin-3-yl, Pyrrolinyl, Tetrahydrofuran, Tetrahydro-thienyl, Pyranyl, Piperidin-1-yl, Piperidin-2-yl, Piperidin-3-yl, Piperidin-4-yl, Thiopyranyl, Morpholin-1-yl, 25 Morpholin-2-yl, Morpholin-3-yl, Perhydroazepinyl, Piperazin-1-yl, Piperazin-2-yl.

Halogen steht für Fluor, Chlor, Brom und Jod, vorzugsweise für Fluor und Chlor.

Ein Symbol # an einem Kohlenstoffatom bedeutet, dass die Verbindung hinsichtlich der Konfiguration an diesem Kohlenstoffatom in enantiomerenreiner Form vorliegt, worunter im Rahmen der vorliegenden Erfindung ein Enantiomerenüberschuss (enantiomeric excess) von mehr

- 30 als 90% verstanden wird (> 90% ee).

- 9 -

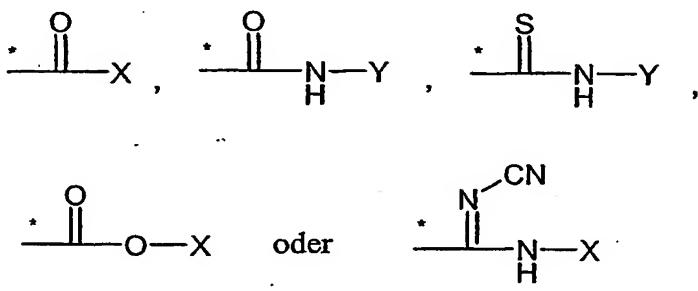
Wenn Reste in den Verbindungen der Formel (I), ihre Salze oder die Solvate ihrer Salze substituiert sind, können die Reste, soweit nicht anders spezifiziert, ein- oder mehrfach gleich oder verschieden substituiert sein. Eine Substitution mit bis zu drei gleichen oder verschiedenen Substituenten ist bevorzugt. Ganz besonders bevorzugt ist die Substitution mit einem
5 Substituenten.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der Formel (I),
in welcher

- E für Methylen, NH, ein Sauerstoffatom oder ein Schwefelatom steht,
- m für 0, 1, 2 oder 3 steht,
- 10 n für 1, 2 oder 3 steht,
- R¹ für Halogen, Hydroxy, Amino, Cyano, Nitro, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Alkyl, Alkoxy, Hydroxycarbonyl, Aminocarbonyl, Alkoxy carbonyl, Alkylaminocarbonyl oder –NH(C=O)OR⁹ steht,

wobei

- 15 R⁹ für (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, (C₃-C₇)-Cycloalkylmethyl oder (C₆-C₁₀)-Arylmethyl steht,
- R² für eine Gruppe der Formel



steht,

- 20 wobei
 - * für die Anknüpfstelle an den Pyrazolinring steht,
 - X für R³ oder (C₁-C₈)-Alkylen-R⁴ steht,

- 10 -

wobei Alkylen mit 1 bis 4 Fluoratomen substituiert sein kann,

Y für (C₁-C₈)-Alkylen-R⁴ steht,

wobei Alkylen mit 1 bis 4 Fluoratomen substituiert sein kann,

R³ für 1,3-Benzodioxol, 2,2-Difluor-1,3-benzodioxol, 2,3-Dihydro-1,4-benzodioxin,
5 2,2,4,4-Tetrafluor-4H-1,3-benzodioxin, Indanyl, 1,2,3,4-Tetrahydronaphthyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl oder 5- bis 10-gliedriges Heterocyclyl steht,

10 wobei Aryl, Heteroaryl, Cycloalkyl oder Heterocyclyl substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, Amino, Halogen, Cyano, Nitro, Monohalogenmethyl, Dihalogenmethyl, Trihalogenmethyl, Monohalogenmethoxy, Dihalogenmethoxy, Trihalogenmethoxy, Alkyl, Alkoxy, Alkylamino, Aryl, Hydroxycarbonyl, Alkoxy carbonyl, Aminocarbonyl, Alkylaminocarbonyl, Alkylcarbonyl, Alkylcarbonyloxy, Alkylcarbonylamino und Alkylsulfonyl,

15 R⁴ für Wasserstoff, 1,3-Benzodioxol, 2,2-Difluor-1,3-benzodioxol, 2,3-Dihydro-1,4-benzodioxin, 2,2,4,4-Tetrafluor-4H-1,3-benzodioxin, Indanyl, 1,2,3,4-Tetrahydronaphthyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, 5- bis 10-gliedriges Heterocyclyl, Hydroxy, Cyano, Trifluormethyl, gegebenenfalls mit 20 Fluor substituiertes Alkylthio, -OR⁵, -C(=O)R⁶ oder -NR⁷R⁸ steht,

25 wobei Aryl, Heteroaryl, Cycloalkyl oder Heterocyclyl substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, Amino, Halogen, Cyano, Nitro, Oxo, Monohalogenmethyl, Dihalogenmethyl, Trihalogenmethyl, Monohalogenmethoxy, Dihalogenmethoxy, Trihalogenmethoxy, Alkyl, gegebenenfalls mit Alkoxy carbonyl substituiertes Alkoxy, Alkylamino, Aryl, Benzyl, Hydroxycarbonyl, Alkoxy carbonyl, Aminocarbonyl, Alkylaminocarbonyl, Alkylcarbonyl, Alkylcarbonyloxy, Alkylcarbonylamino und Alkylsulfonyl,

30 R⁵ für, gegebenenfalls mit Fluor substituiertes Alkyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, Benzyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl oder Alkylcarbonyl steht,

- 11 -

wobei Aryl, Benzyl oder Cycloalkyl substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, Amino, Halogen, Cyano, Nitro, Oxo, Monohalogenmethyl, Dihalogenmethyl, Trihalogenmethyl, Monohalogenmethoxy, Dihalogenmethoxy, Trihalogenmethoxy, Alkyl, Alkoxy, Alkylamino, Aryl, Benzyl, Hydroxycarbonyl, Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Alkylaminocarbonyl, Alkylcarbonyl, Alkylcarbonyloxy, Alkylcarbonylamino und Alkylsulfonyl,

5

R⁶ für Hydroxy, Amino, Alkyl, Alkylamino, Alkoxy, (C₆-C₁₀)-Aryl, Benzyloxy oder
10 5- bis 10-gliedriges Heterocycl steht,

15

wobei Aryl oder Benzyloxy substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, Amino, Halogen, Cyano, Nitro, Oxo, Monohalogenmethyl, Dihalogenmethyl, Trihalogenmethyl, Monohalogenmethoxy, Dihalogenmethoxy, Trihalogenmethoxy, Alkyl, Alkoxy, Alkylamino, Aryl, Benzyl, Hydroxycarbonyl, Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Alkylaminocarbonyl, Alkylcarbonyl, Alkylcarbonyloxy, Alkylcarbonylamino und Alkylsulfonyl,

R⁷ für Wasserstoff, Alkyl oder Benzyl steht,

20 R⁸ für Wasserstoff, Alkyl, Phenyl, Alkylcarbonyl, Alkoxycarbonyl, Alkylsulfonyl, gegebenenfalls mit Alkyl substituiertes Arylcarbonyl oder gegebenenfalls mit Alkyl substituiertes Arylsulfonyl steht,

und ihre Salze, ihre Solvate und die Solvate ihrer Salze.

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I),

in welcher

25 E für Methylen, NH oder ein Sauerstoffatom steht,

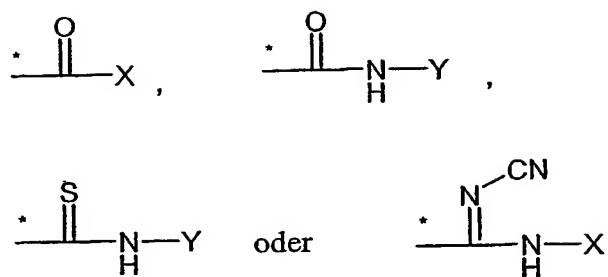
m für 0, 1 oder 2 steht,

n für 1, 2 oder 3 steht,

R¹ für Halogen, Amino, Cyano, Nitro, Trifluormethyl, Alkyl oder Alkoxy steht,

R² für eine Gruppe der Formel

- 12 -



steht,

wobei

* für die Anknüpfstelle an den Pyrazolinring steht,

5 X für R³ oder (C₁-C₈)-Alkylen-R⁴ steht,

Y für (C₁-C₈)-Alkylen-R⁴ steht,

R³ für 1,3-Benzodioxol, 2,2-Difluor-1,3-benzodioxol, 2,3-Dihydro-1,4-benzodioxin, 2,2,4,4-Tetrafluor-4H-1,3-benzodioxin, Indanyl, 1,2,3,4-Tetrahydronaphthyl, Phenyl, 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl oder 5- oder 6-gliedriges Heterocyclyl steht,

10

wobei Phenyl, Heteroaryl, Cycloalkyl oder Heterocyclyl substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, Amino, Halogen, Cyano, Nitro, Trichlormethyl, Trifluormethyl, Monofluormethoxy, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₁-C₄)-Alkylamino, Phenyl, Hydroxycarbonyl, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, (C₁-C₄)-Alkylaminocarbonyl und (C₁-C₄)-Alkylcarbonyl,

15

20

R⁴ für Wasserstoff, 1,3-Benzodioxol, 2,2-Difluor-1,3-benzodioxol, 2,3-Dihydro-1,4-benzodioxin, 2,2,4,4-Tetrafluor-4H-1,3-benzodioxin, Indanyl, 1,2,3,4-Tetrahydronaphthyl, Phenyl, Naphthyl, 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl, (C₅-C₆)-Cycloalkyl, 5- oder 6-gliedriges Heterocyclyl, Cyano, Trifluormethyl, -OR⁵, -C(=O)R⁶ oder -NR⁷R⁸ steht,

25

wobei Phenyl, Naphthyl, Heteroaryl, Cycloalkyl oder Heterocyclyl substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, Amino, Halogen,

- 13 -

Cyano, Nitro, Oxo, Trichlormethyl, Trifluormethyl, Monofluormethoxy, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₁-C₄)-Alkylamino, Phenyl, Hydroxycarbonyl, (C₁-C₄)-Alkoxy carbonyl, Amino carbonyl, (C₁-C₄)-Alkylaminocarbonyl und (C₁-C₄)-Alkylcarbonyl,

5 R⁵ für, gegebenenfalls mit Fluor substituiertes (C₁-C₄)-Alkyl, Phenyl, Benzyl oder (C₁-C₄)-Alkylcarbonyl steht,

R⁶ für (C₁-C₄)-Alkoxy steht,

R⁷ für Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl steht,

10 R⁸ für (C₁-C₄)-Alkyl oder gegebenenfalls mit (C₁-C₄)-Alkyl substituiertes Phenyl carbonyl steht,

und ihre Salze, ihre Solvate und die Solyate ihrer Salze.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I),

in welcher

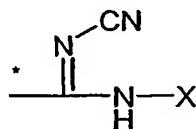
E für Methylen, NH oder ein Sauerstoffatom steht,

15 m für 0, 1 oder 2 steht,

n für 1, 2 oder 3 steht,

R¹ für Halogen, Amino, Cyano, Trifluormethyl, (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₁-C₄)-Alkoxy steht,

R² für eine Gruppe der Formel



20 steht,

wobei

* für die Anknüpfstelle an den Pyrazolinring steht,

X für R³ oder (C₁-C₆)-Alkylen-R⁴ steht,

- 14 -

R³ für 1,3-Benzodioxol, 2,2-Difluor-1,3-benzodioxol, 2,3-Dihydro-1,4-benzodioxin, 2,2,4,4-Tetrafluor-4H-1,3-benzodioxin, Phenyl, 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl oder (C₃-C₆)-Cycloalkyl steht,

wobei Phenyl, Heteroaryl oder Cycloalkyl substituiert sein können mit 1 oder 2 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Cyano, Trichlormethyl, Trifluormethyl, Monofluormethoxy, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, (C₁-C₄)-Alkyl und (C₁-C₄)-Alkoxy,

R⁴ für Wasserstoff, Phenyl, 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl, (C₅-C₆)-Cycloalkyl, 5- oder 6-gliedriges Heterocycl, Cyano, Trifluormethyl, -OR⁵ oder -NR⁷R⁸ steht,

wobei Phenyl, Heteroaryl, Cycloalkyl oder Heterocycl substituiert sein können mit 1 bis 2 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Cyano, Oxo, Trichlormethyl, Trifluormethyl, Monofluormethoxy, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, (C₁-C₄)-Alkyl und (C₁-C₄)-Alkoxy,

R⁵ für gegebenenfalls mit Fluor substituiertes (C₁-C₄)-Alkyl steht,

R⁷ für Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl steht,

R⁸ für (C₁-C₄)-Alkyl steht,

und ihre Salze, ihre Solvate und die Solvate ihrer Salze.

Ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I),

in welcher

E für Methylen steht,

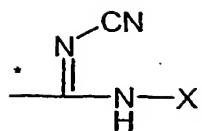
m für 1 steht,

n für 1 steht,

R¹ für Halogen steht,

R² für eine Gruppe der Formel

- 15 -



steht,

wobei

* für die Anknüpfstelle an den Pyrazolinring steht,

5 X für R³ oder (C₁-C₆)-Alkylen-R⁴ steht,

R³ für Phenyl, 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl oder (C₅-C₆)-Cycloalkyl steht,

wobei Phenyl, Heteroaryl oder Cycloalkyl substituiert sein können mit 1 bis 2 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Cyano, Trichlormethyl, Monofluormethoxy, Difluormethoxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, (C₁-C₄)-Alkyl und (C₁-C₄)-Alkoxy,

R⁴ für Wasserstoff, Phenyl, 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl, (C₅-C₆)-Cycloalkyl, 5- oder 6-gliedriges Heterocyclyl, Cyano, Trifluormethyl oder -OR⁵ steht,

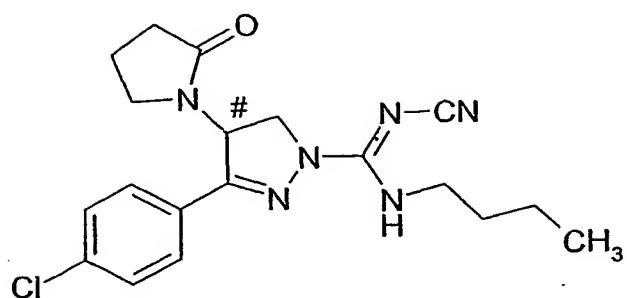
wobei Phenyl, Heteroaryl, Cycloalkyl oder Heterocyclyl substituiert sein können mit 1 bis 2 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Cyano, Trichlormethyl, Monofluormethoxy, Difluormethoxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, (C₁-C₄)-Alkyl und (C₁-C₄)-Alkoxy,

R⁵ für Methyl oder Ethyl steht,

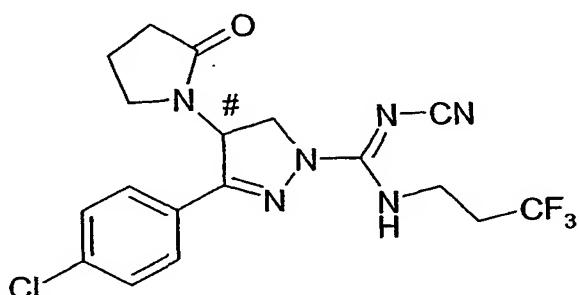
20 und ihre Salze, ihre Solvate und die Solvate ihrer Salze.

Insbesondere bevorzugt ist die Verbindung N-Butyl-3-(4-chlorphenyl)-N'-cyano-4-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carboximidamid

- 16 -



Insbesondere bevorzugt ist ebenfalls die Verbindung 3-(4-Chlorphenyl)-N'-cyano-4-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-N-(3,3,3-trifluoropropyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carboximidamid



5 Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der Formel (I),

in welcher

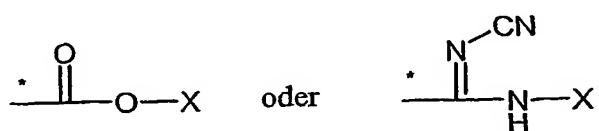
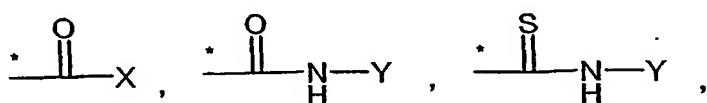
E für Methylen, NH, ein Sauerstoffatom oder ein Schwefelatom steht,

m für 0, 1, 2 oder 3 steht,

n für 1, 2 oder 3 steht,

10 R¹ für Halogen, Hydroxy, Amino, Cyano, Nitro, Alkyl, Alkoxy, Hydroxycarbonyl, Aminocarbonyl, Alkoxycarbonyl oder Alkylaminocarbonyl steht,

R² für eine Gruppe der Formel



- 17 -

steht,

wobei

* für die Anknüpfstelle an den Pyrazolinring steht,

X für R³ oder (C₁-C₈)-Alkylen-R⁴ steht,

5 Y für R³ oder (C₁-C₈)-Alkylen-R⁴ steht,

R³ für 1,3-Benzodioxol, 2,2-Difluor-1,3-benzodioxol, 2,3-Dihydro-1,4-benzodioxin, 2,2,4,4-Tetrafluor-4H-1,3-benzodioxin, (C₆-C₁₀)-Aryl, 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl oder 5- bis 10-gliedriges Heterocyclyl steht,

wobei Aryl, Heteroaryl, Cycloalkyl oder Heterocyclyl substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, Amino, Halogen, Cyano, Nitro, Monohalogenmethyl, Dihalogenmethyl, Trihalogenmethyl, Monohalogenmethoxy, Dihalogenmethoxy, Trihalogenmethoxy, Alkyl, Alkoxy, Alkylamino, Aryl, Hydroxycarbonyl, Alkoxy-carbonyl, Aminocarbonyl, Alkylaminocarbonyl, Alkylcarbonyl, Alkylcarbonyloxy, Alkylcarbonylamino und Alkylsulfonyl,

R⁴ für Wasserstoff, 1,3-Benzodioxol, 2,2-Difluor-1,3-benzodioxol, 2,3-Dihydro-1,4-benzodioxin, 2,2,4,4-Tetrafluor-4H-1,3-benzodioxin, (C₆-C₁₀)-Aryl, (C₆-C₁₀)-Aryloxy, Benzyloxy, 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, 5- bis 10-gliedriges Heterocyclyl, Hydroxy, Amino, Alkoxy, Alkylamino, Hydroxycarbonyl, Alkoxy-carbonyl, Aminocarbonyl, Alkylaminocarbonyl, Alkylcarbonyl, Alkyl-carbonylamino, gegebenenfalls mit Alkyl substituiertes Arylcarbonylamino oder Alkylcarbonyloxy steht,

wobei Aryl, Heteroaryl, Cycloalkyl oder Heterocyclyl substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, Amino, Halogen, Cyano, Nitro, Monohalogenmethyl, Dihalogenmethyl, Trihalogenmethyl, Monohalogenmethoxy, Dihalogenmethoxy, Trihalogenmethoxy, Alkyl, Alkoxy, Alkylamino, Aryl, Hydroxycarbonyl, Alkoxy-carbonyl, Aminocarbonyl, Alkylaminocarbonyl, Alkylcarbonyl, Alkyl-carbonyloxy, Alkylcarbonylamino und Alkylsulfonyl,

- 18 -

zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten, insbesondere von Herz-Kreislauf-Erkrankungen, wie z.B. thromboembolischen Erkrankungen.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der Formel (I),

in welcher

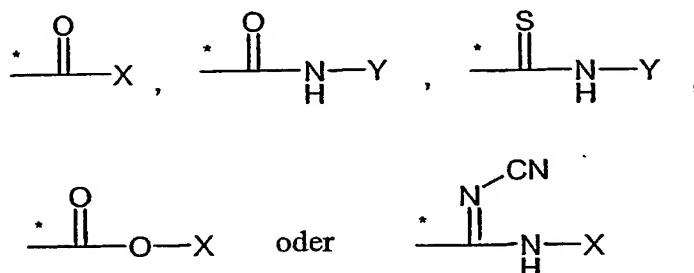
5 E für Methylen, NH, ein Sauerstoffatom oder ein Schwefelatom steht,

m für 0, 1, 2 oder 3 steht,

n für 1, 2 oder 3 steht,

R¹ für Halogen, Hydroxy, Amino, Cyano, Nitro, Alkyl, Alkoxy, Hydroxycarbonyl, Aminocarbonyl, Alkoxycarbonyl oder Alkylaminocarbonyl steht,

10 R² für eine Gruppe der Formel



steht,

wobei

* für die Anknüpfstelle an den Pyrazolinring steht,

15 X für R³ oder (C₁-C₈)-Alkylen-R⁴ steht,

Y für (C₁-C₈)-Alkylen-R⁴ steht,

R³ für 1,3-Benzodioxol, 2,2-Difluor-1,3-benzodioxol, 2,3-Dihydro-1,4-benzodioxin, 2,2,4,4-Tetrafluor-4H-1,3-benzodioxin, (C₆-C₁₀)-Aryl, 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl oder 5- bis 10-gliedriges Heterocyclyl steht,

20 wobei Aryl, Heteroaryl, Cycloalkyl oder Heterocyclyl substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, Amino, Halogen, Cyano, Nitro, Monohalogenmethyl,

- 19 -

Dihalogenmethyl, Trihalogenmethyl, Monohalogenmethoxy, Dihalogenmethoxy, Trihalogenmethoxy, Alkyl, Alkoxy, Alkylamino, Aryl, Hydroxycarbonyl, Alkoxy-carbonyl, Aminocarbonyl, Alkylaminocarbonyl, Alkylcarbonyl, Alkylcarbonyloxy, Alkylcarbonylamino und Alkylsulfonyl,

5 R⁴ für Wasserstoff, 1,3-Benzodioxol, 2,2-Difluor-1,3-benzodioxol, 2,3-Dihydro-1,4-benzodioxin, 2,2,4,4-Tetrafluor-4H-1,3-benzodioxin, (C₆-C₁₀)-Aryl, (C₆-C₁₀)-Aryloxy, Benzyloxy, 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, 5- bis 10-gliedriges Heterocycl, Hydroxy, Amino, Alkoxy, Alkylamino, Hydroxycarbonyl, Alkoxy-carbonyl, Aminocarbonyl, Alkylaminocarbonyl, Alkylcarbonyl, Alkylcarbonylamino, gegebenenfalls mit Alkyl substituiertes Arylcarbonylamino oder Alkylcarbonyloxy steht,

10 wobei Aryl, Heteroaryl, Cycloalkyl oder Heterocycl substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, Amino, Halogen, Cyano, Nitro, Monohalogenmethyl, Dihalogenmethyl, Trihalogenmethyl, Monohalogenmethoxy, Dihalogenmethoxy, Trihalogenmethoxy, Alkyl, Alkoxy, Alkylamino, Aryl, Hydroxycarbonyl, Alkoxy-carbonyl, Aminocarbonyl, Alkylaminocarbonyl, Alkylcarbonyl, Alkylcarbonyloxy, Alkylcarbonylamino und Alkylsulfonyl,

und ihre Salze, ihre Solvate und die Solvate ihrer Salze.

20 Bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I),

in welcher

E für Methylen, NH oder ein Sauerstoffatom steht,

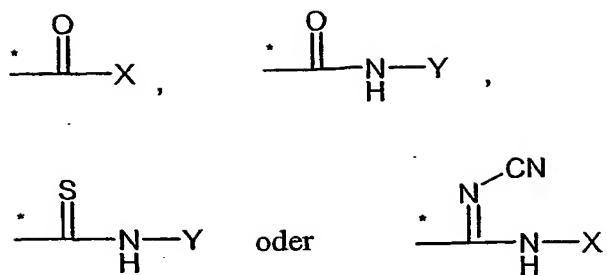
m für 0, 1 oder 2 steht,

n für 1, 2 oder 3 steht,

25 R¹ für Halogen, Cyano, Nitro, Alkyl oder Alkoxy steht,

R² für eine Gruppe der Formel

- 20 -



steht,

wobei

* für die Anknüpfstelle an den Pyrazolinring steht,

5 X für R³ oder (C₁-C₈)-Alkylen-R⁴ steht,Y für (C₁-C₈)-Alkylen-R⁴ steht,R³ für 1,3-Benzodioxol, 2,2-Difluor-1,3-benzodioxol, 2,3-Dihydro-1,4-benzodioxin, 2,2,4,4-Tetrafluor-4H-1,3-benzodioxin, Phenyl, 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl, (C₅-C₆)-Cycloalkyl oder 5- oder 6-gliedriges Heterocyclyl steht,10 wobei Phenyl, Heteroaryl, Cycloalkyl oder Heterocyclyl substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, Amino, Halogen, Cyano, Nitro, Trichlormethyl, Trifluormethyl, Monofluormethoxy, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₁-C₄)-Alkylamino, Phenyl, Hydroxycarbonyl, (C₁-C₄)-Alkoxy-carbonyl, Aminocarbonyl, (C₁-C₄)-Alkylaminocarbonyl und (C₁-C₄)-Alkyl-carbonyl,15 R⁴ für Wasserstoff, 1,3-Benzodioxol, 2,2-Difluor-1,3-benzodioxol, 2,3-Dihydro-1,4-benzodioxin, 2,2,4,4-Tetrafluor-4H-1,3-benzodioxin, Phenyl, Naphthyl, Phenyl-oxy, Benzyloxy, 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl, (C₅-C₆)-Cycloalkyl, 5- oder 6-gliedriges Heterocyclyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₁-C₄)-Alkylamino, (C₁-C₄)-Alkoxy-carbonyl, gegebenenfalls mit (C₁-C₄)-Alkyl substituiertes Phenylcarbonylamino oder (C₁-C₄)-Alkylcarbonyloxy steht,

20 wobei Phenyl, Naphthyl, Heteroaryl, Cycloalkyl oder Heterocyclyl substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, Amino, Halogen, Cyano, Nitro, Trichlormethyl,

- 21 -

Trifluormethyl, Monofluormethoxy, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, (C_1 - C_4)-Alkyl, (C_1 - C_4)-Alkoxy, (C_1 - C_4)-Alkylamino, Phenyl, Hydroxycarbonyl, (C_1 - C_4)-Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, (C_1 - C_4)-Alkylaminocarbonyl und (C_1 - C_4)-Alkylcarbonyl,

5 und ihre Salze, ihre Solvate und die Solvate ihrer Salze.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I),

in welcher

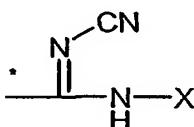
E für Methylen, NH oder ein Sauerstoffatom steht,

m für 0 oder 1 steht,

10 n für 1, 2 oder 3 steht,

R^1 für Halogen, Cyano, (C_1 - C_4)-Alkyl oder (C_1 - C_4)-Alkoxy steht,

R^2 für eine Gruppe der Formel



steht,

15 wobei

* für die Anknüpfstelle an den Pyrazolinring steht,

X für R^3 oder (C_1 - C_6)-Alkylen- R^4 steht,

20 R^3 für 1,3-Benzodioxol, 2,2-Difluor-1,3-benzodioxol, 2,3-Dihydro-1,4-benzodioxin, 2,2,4,4-Tetrafluor-4H-1,3-benzodioxin, Phenyl, 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl oder (C_5 - C_6)-Cycloalkyl steht,

wobei Phenyl, Heteroaryl oder Cycloalkyl substituiert sein können mit 1 oder 2 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Cyano, Trichlormethyl, Trifluormethyl, Monofluormethoxy, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, (C_1 - C_4)-Alkyl und (C_1 - C_4)-Alkoxy,

- 22 -

R⁴ für Wasserstoff, Phenyl, 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl, (C₅-C₆)-Cycloalkyl, 5- oder 6-gliedriges Heterocyclyl, (C₁-C₄)-Alkoxy oder (C₁-C₄)-Alkylamino steht,

wobei Phenyl, Heteroaryl, Cycloalkyl oder Heterocyclyl substituiert sein können mit 1 bis 2 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Cyano, Trichlormethyl, Trifluormethyl, Monofluormethoxy, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, (C₁-C₄)-Alkyl und (C₁-C₄)-Alkoxy,

und ihre Salze, ihre Solvate und die Solvate ihrer Salze.

Ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I),

in welcher

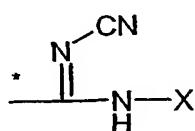
10 E für Methylen steht,

m für 1 steht,

n für 1 steht,

R¹ für Halogen steht,

R² für eine Gruppe der Formel



15

steht,

wobei

* für die Anknüpfstelle an den Pyrazolinring steht,

X für R³ oder (C₁-C₆)-Alkylen-R⁴ steht,

20 R³ für Phenyl, 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl oder (C₅-C₆)-Cycloalkyl steht,

wobei Phenyl, Heteroaryl oder Cycloalkyl substituiert sein können mit 1 bis 2 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Cyano, Trichlormethyl, Monofluormethoxy, Difluormethoxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, (C₁-C₄)-Alkyl und (C₁-C₄)-Alkoxy,

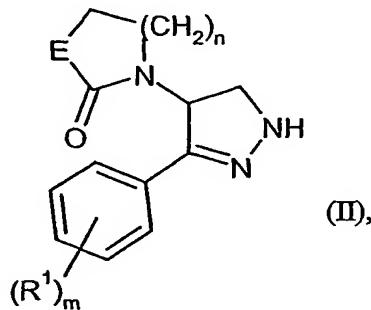
- 23 -

R^4 für Wasserstoff, Phenyl, 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl, (C_5 - C_6)-Cycloalkyl oder 5- oder 6-gliedriges Heterocyclyl steht,

wobei Phenyl, Heteroaryl, Cycloalkyl oder Heterocyclyl substituiert sein können mit 1 bis 2 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Cyano, Trichlormethyl, Monofluormethoxy, Difluor-
5 methoxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, (C_1 - C_4)-Alkyl und (C_1 - C_4)-Alkoxy,

und ihre Salze, ihre Solvate und die Solvate ihrer Salze.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der neuen Verbindungen der Formel (I), wobei Verbindungen der Formel



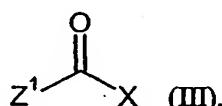
10

in welcher

R^1 , E, m und n die oben angegebene Bedeutung aufweisen,

entweder

[A] mit Verbindungen der Formel



15

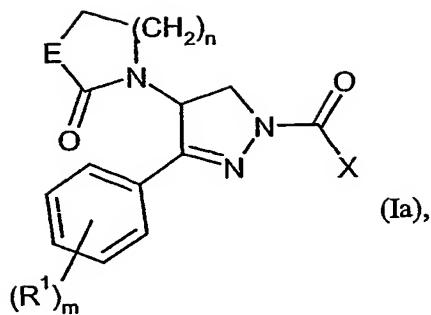
in welcher

X die oben angegebene Bedeutung aufweist und

Z^1 für Halogen, bevorzugt Chlor oder Brom, oder Hydroxy steht,

zu Verbindungen der Formel

- 24 -



in welcher

R^1 , E , X , m und n die oben angegebene Bedeutung aufweisen,

oder

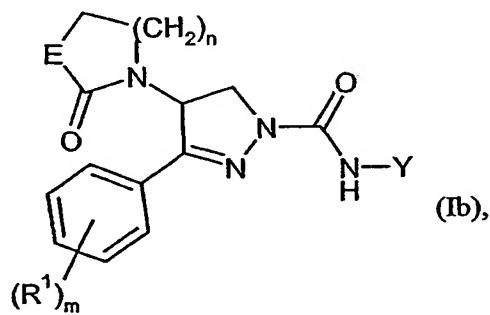
5 [B] mit Verbindungen der Formel



in welcher

Y die oben angegebene Bedeutung aufweist,

zu Verbindungen der Formel



10

in welcher

R^1 , E , Y , m und n die oben angegebene Bedeutung aufweisen,

oder

[C] mit Verbindungen der Formel



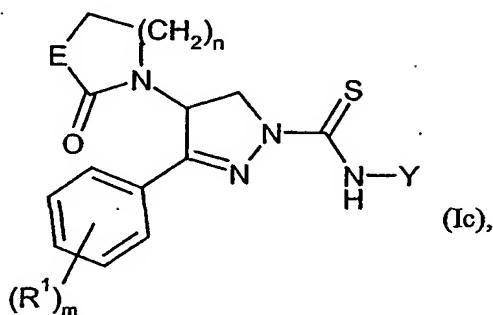
15

- 25 -

in welcher

Y die oben angegebene Bedeutung aufweist,

zu Verbindungen der Formel



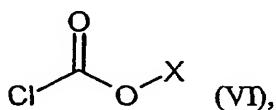
5

in welcher

R¹, E, Y, m und n die oben angegebene Bedeutung aufweisen,

oder

[D] mit Verbindungen der Formel

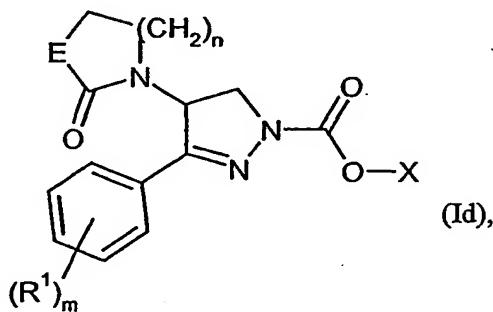


10

in welcher

X die oben angegebene Bedeutung aufweist,

zu Verbindungen der Formel



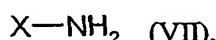
in welcher

- 26 -

R^1 , E, X, m und n die oben angegebene Bedeutung aufweisen,

oder

[E] in zwei Stufen zunächst mit Diphenylcyanocarboimidat und anschließend mit Verbindungen der Formel

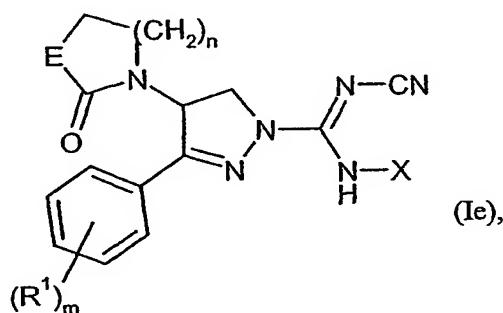


5

in welcher

X die oben angegebene Bedeutung aufweist,

zu Verbindungen der Formel



10

in welcher

R^1 , E, X, m und n die oben angegebene Bedeutung aufweisen,

umgesetzt werden.

Die allgemeine Formel (I) umfasst die Verbindungen der Formeln (Ia), (Ib), (Ic), (Id) und (Ie).

Die Umsetzung gemäß Verfahren [A] (Z^1 = Halogen), Verfahren [B], Verfahren [C] und Verfahren [D] erfolgt im Allgemeinen in inerten Lösungsmitteln, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base, bevorzugt in einem Temperaturbereich von 0°C bis 40°C bei Normaldruck.

Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Halogenkohlenwasserstoffe wie Methylenchlorid, Trichlormethan oder 1,2-Dichlorethan, Ether wie Dioxan, Tetrahydrofuran oder 1,2-Dimethoxyethan, oder andere Lösemittel wie Aceton, Dimethylformamid, Dimethylacetamid, 2-Butanon oder 20 Acetonitril, bevorzugt ist Tetrahydrofuran oder Methylenchlorid.

Basen sind beispielsweise Alkalicarbonate wie Cäsiumpcarbonat, Natrium- oder Kaliumcarbonat, oder Natrium- oder Kaliummethanolat, oder Natrium- oder Kaliummethanolat oder Kalium-*tert*-butylat, oder Amide wie Natriumamid, Lithium-bis-(trimethylsilyl)amid oder Lithiumdiisopropylamid, oder andere Basen wie Natriumhydrid, DBU, Triethylamin oder Diisopropylethylamin, bevorzugt ist Diisopropylethylamin oder Triethylamin.

Die Umsetzung gemäß Verfahren [A] ($Z^1 = \text{Hydroxy}$) erfolgt im Allgemeinen in inerten Lösungsmitteln, in Gegenwart von Dehydratisierungsreagenzien, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base, bevorzugt in einem Temperaturbereich von -70°C bis 40°C bei Normaldruck.

Als Dehydratisierungsreagenzien eignen sich hierbei beispielsweise Carbodiimide wie z.B. *N,N'*-Diethyl-, *N,N'*-Dipropyl-, *N,N'*-Diisopropyl-, *N,N'*-Dicyclohexylcarbodiimid, *N*-(3-Dimethylaminoisopropyl)-*N'*-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid (EDC), *N*-Cyclohexylcarbodiimid-*N'*-propyloxymethyl-Polystyrol (PS-Carbodiimid) oder Carbonylverbindungen wie Carbonyldiimidazol, oder 1,2-Oxazoliumverbindungen wie 2-Ethyl-5-phenyl-1,2-oxazolium-3-sulfat oder 2-*tert*-Butyl-5-methyl-isoxazolium-perchlorat; oder Acylaminoverbindungen wie 2-Ethoxy-1-ethoxy-carbonyl-1,2-dihydrochinolin, oder Propanphosphonsäureanhydrid, oder Isobutylchloroformat, oder Bis-(2-oxo-3-oxazolidinyl)-phosphorylchlorid oder Benzotriazolyloxy-tri(dimethylamino)-phosphoniumhexafluorophosphat, oder *O*-(Benzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetramethyluroniumhexafluorophosphat (HBTU), 2-(2-Oxo-1-(2H)-pyridyl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumtetrafluoro-borat (TPTU) oder *O*-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetramethyluroniumhexafluorophosphat (HATU), oder 1-Hydroxybenztriazol (HOBr), oder Benzotriazol-1-yloxytris(dimethylamino)-phosphoniumhexafluorophosphat (BOP), oder Mischungen aus diesen, mit Basen.

Basen sind beispielsweise Alkalicarbonate, wie z.B. Natrium- oder Kaliumcarbonat, oder -hydrogencarbonat, oder organische Basen wie Trialkylamine z.B. Triethylamin, *N*-Methylmorpholin, *N*-Methylpiperidin, 4-Dimethylaminopyridin oder Diisopropylethylamin, oder DBU, DBN, Pyridin, oder Mischungen der Basen, bevorzugt ist eine Mischung aus 4-Dimethylaminopyridin und *N*-Methylmorpholin.

Vorzugsweise wird die Kondensation mit *N*-(3-Dimethylaminoisopropyl)-*N'*-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid (EDC), 1-Hydroxybenztriazol (HOBr), 4-Dimethylaminopyridin und *N*-Methylmorpholin durchgeführt.

Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Halogenkohlenwasserstoffe wie Methylenchlorid, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Trichlorethan, Tetrachlorethan, 1,2-Dichlorethan oder Trichlorethylen, Ether wie Diethylether, Methyl-*tert*-butylether, 1,2-Dimethoxyethan, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glycoldimethylether oder Diethylenglycoldimethylether, Kohlenwasserstoffe

- 28 -

wie Benzol, Xylool, Toluol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfractionen, oder andere Lösungsmittel wie Essigsäureethylester, Aceton, Dimethylformamid, Dimethylacetamid, 2-Butanon, Dimethylsulfoxid, Acetonitril oder Pyridin, im Falle von wassermischbaren Lösungsmitteln auch Gemische derselben mit Wasser, bevorzugt ist Dimethylformamid.

- 5 Die Umsetzung gemäß Verfahren [E] erfolgt vorzugsweise in zwei Stufen:

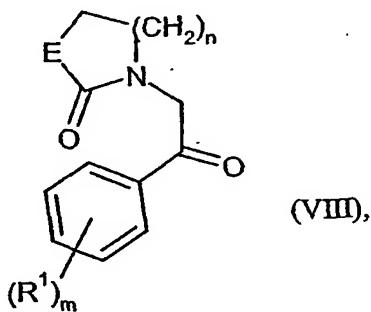
Die Umsetzung in der ersten Stufe erfolgt im Allgemeinen in inerten Lösungsmitteln, bevorzugt in einem Temperaturbereich von 50°C bis zum Rückfluss des Lösungsmittels bei Normaldruck.

Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Alkohole wie Methanol, Ethanol, *n*-Propanol oder *iso*-Propanol, bevorzugt ist *iso*-Propanol.

- 10 Die Umsetzung in der zweiten Stufe erfolgt im Allgemeinen in inerten Lösungsmitteln, bevorzugt in einem Temperaturbereich von 50°C bis zum Rückfluss des Lösungsmittels bei Normaldruck.

Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Alkohole wie Methanol, Ethanol, *n*-Propanol oder *iso*-Propanol, bevorzugt ist Ethanol.

- 15 Die Verbindungen der Formel (II) sind bekannt oder und können hergestellt werden, indem Verbindungen der Formel



in welcher

R^1 , E, m und n die oben angegebene Bedeutung aufweisen,

- 20 in einem zweistufigen Verfahren zunächst mit Formaldehyd und anschließend mit Hydrazinhydrat umgesetzt werden.

Die Umsetzung in der ersten Stufe erfolgt im Allgemeinen in inerten Lösungsmitteln, in Gegenwart einer Base, bevorzugt in einem Temperaturbereich von Raumtemperatur bis zum Rückfluss des Lösungsmittels bei Normaldruck.

- 29 -

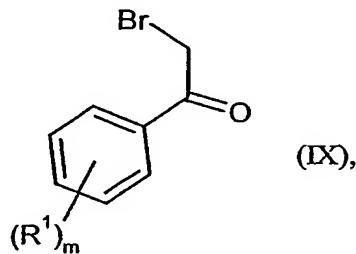
Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Alkohole wie Methanol, Ethanol, *n*-Propanol oder *iso*-Propanol, bevorzugt ist Ethanol.

Basen sind beispielsweise organische Basen wie Aminbasen, z.B. Piperidin, Triethylamin, Diisopropylethylamin oder DBU, bevorzugt ist Piperidin.

- 5 Die Umsetzung in der zweiten Stufe erfolgt im Allgemeinen in inerten Lösungsmitteln, bevorzugt in einem Temperaturbereich von Raumtemperatur bis zum Rückfluss des Lösungsmittels bei Normaldruck.

Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Alkohole wie Methanol, Ethanol, *n*-Propanol oder *iso*-Propanol, bevorzugt ist Ethanol.

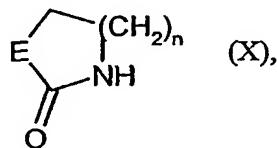
- 10 Die Verbindungen der Formel (VIII) sind bekannt oder und können hergestellt werden, indem Verbindungen der Formel



in welcher

R^1 und m die oben angegebene Bedeutung aufweisen,

- 15 mit Verbindungen der Formel



in welcher

E und n die oben angegebene Bedeutung aufweisen,

umgesetzt werden.

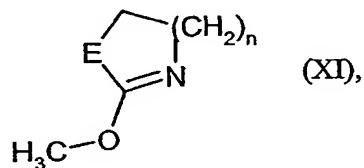
- 30 -

Die Umsetzung erfolgt im Allgemeinen in inerten Lösungsmitteln, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base, gegebenenfalls unter Zusatz von Kaliumiodid, bevorzugt in einem Temperaturbereich von Raumtemperatur bis zum Rückfluss des Lösungsmittels bei Normaldruck.

Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Ether wie Diethylether, Methyl-*tert*-butylether, 1,2-Dimethoxyethan, Dioxan oder Tetrahydrofuran, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan oder Cyclohexan, oder andere Lösungsmittel wie Essigsäureethylester, Dimethylformamid, Dimethylacetamid, Dimethylsulfoxid, Acetonitril oder Pyridin, bevorzugt ist Dimethylformamid oder Tetrahydrofuran.

Basen sind beispielsweise Alkalihydroxide wie Natrium-, Kalium- oder Lithiumhydroxid, oder Alkalicarbonate wie Cäsiumcarbonat, Natrium- oder Kaliumcarbonat, oder Natrium- oder Kaliummethanolat, oder Natrium- oder Kaliummethanolat oder Kalium-*tert*-butylat, oder Amide wie Natriumamid, Lithium-bis-(trimethylsilyl)amid oder Lithiumdiisopropylamid, oder andere Basen wie Natriumhydrid, Pyridin oder DBU, bevorzugt ist Natriumhydrid.

In einem alternativen Verfahren können unter denselben Reaktionsbedingungen auch anstelle von Verbindungen der Formel (X) Verbindungen der Formel



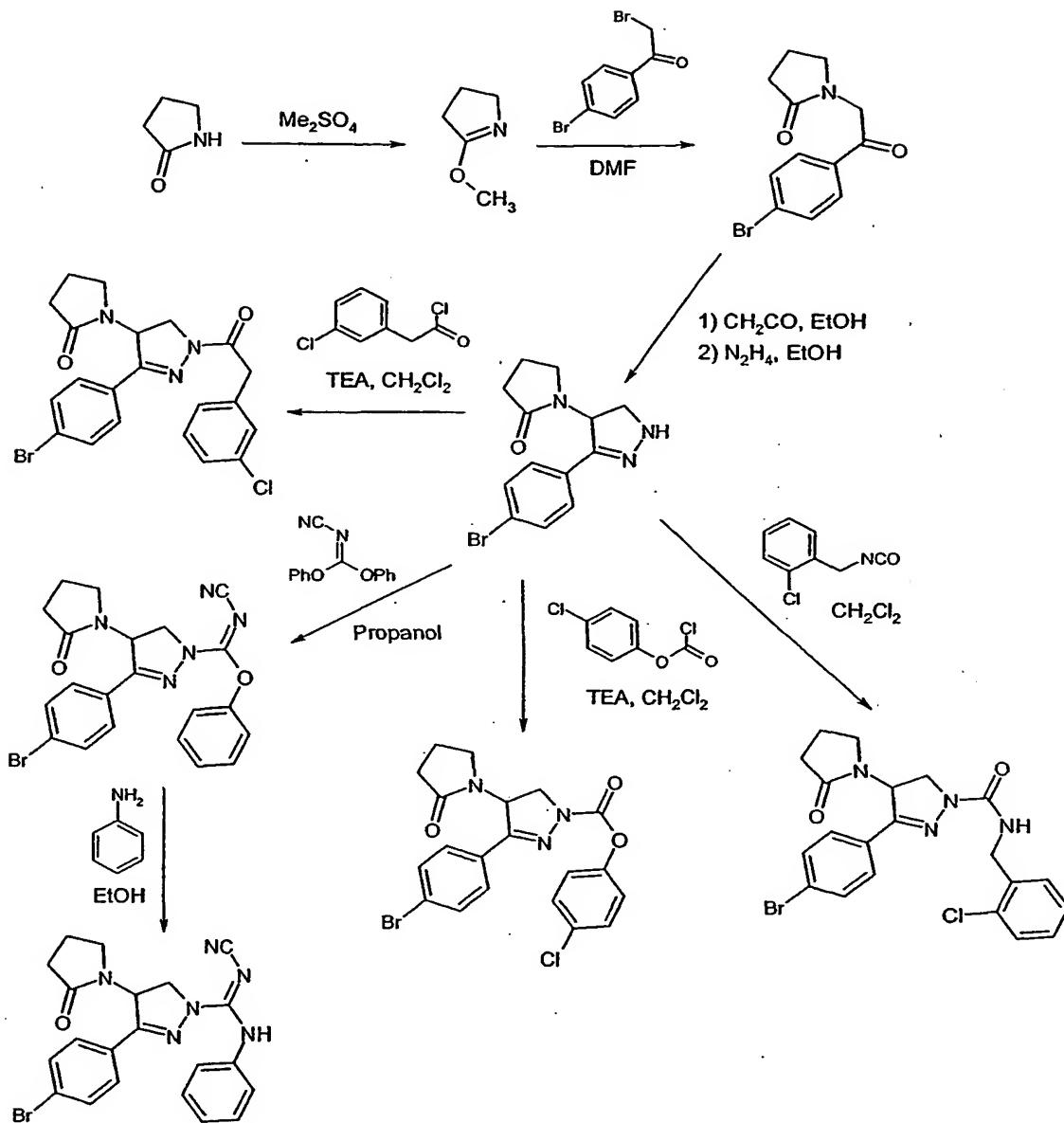
in welcher

E und n die oben angegebene Bedeutung aufweisen,

umgesetzt werden.

Die Verbindungen der Formeln (III), (IV), (V), (VI), (VII), (IX) und (X) sind bekannt oder lassen sich nach bekannten Verfahren aus den entsprechenden Ausgangsverbindungen synthetisieren.

Die Herstellung der Verbindungen der Formel (I) kann durch folgendes Syntheseschemat verdeutlicht werden.

Schema 1:

Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen ein nicht vorhersehbares, wertvolles pharmakologisches und pharmakokinetisches Wirkspektrum. Es handelt sich dabei um PAR-1-Antagonisten.

Sie eignen sich daher zur Verwendung als Arzneimittel zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten bei Menschen und Tieren.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist der Einsatz der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen, vorzugsweise Herz-

- 32 -

Kreislauf Erkrankungen, beispielsweise thromboembolischen Erkrankungen und/oder thrombotischen Komplikationen.

Hierzu zählen im Sinne der vorliegenden Erfindung insbesondere Herzinfarkt, stabile Angina pectoris, instabile Angina pectoris, Schlaganfall, wie z.B. thrombotischer Hirnschlag und 5 thromboembolischer Hirnschlag, transitorische ischämische Attacken, Reokklusion und Restenose nach Koronarinterventionen (Reokklusion und Restenose nach percutanen Koronarinterventionen, Reokklusion und Restenose nach koronaren Bypassoperationen), disseminierte intravasale Gerinnung, tiefe Venenthrombosen und Thromboembolie.

Weiterhin können die erfindungsgemäßen Verbindungen eingesetzt werden zur Unterstützung von 10 thrombolytischer Therapie, zur Beeinflussung der Wundheilung, bei der Vorbeugung und Behandlung von atherosklerotischen Gefäßerkrankungen, wie z.B. Restenose, koronaren Herzkrankheiten, cerebralen Ischämien und peripheren arteriellen Verschlusskrankheiten, von 15 Herzinsuffizienz, von Bluthochdruck, von entzündlichen Erkrankungen, wie z.B. Asthma, entzündlichen Lungenerkrankungen, Glomerulonephritis, entzündlichen Darmerkrankungen und rheumatischen Erkrankungen des Bewegungsapparats, von degenerativen Erkrankungen, wie z.B. 20 neurodegenerativen Erkrankungen und Osteoporose und von neoplastischen Erkrankungen, wie z.B. Krebs.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen, insbesondere der zuvor 20 genannten Erkrankungen.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen, insbesondere der zuvor genannten Erkrankungen.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Behandlung und/oder 25 Prophylaxe von Erkrankungen, insbesondere der zuvor genannten Erkrankungen, unter Verwendung einer therapeutisch wirksamen Menge einer erfindungsgemäßen Verbindung.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Arzneimittel, enthaltend eine erfindungsgemäße Verbindung und einen oder mehrere weitere Wirkstoffe.

Der Wirkstoff, die erfindungsgemäße Verbindung, kann systemisch und/oder lokal wirken. Zu 30 diesem Zweck kann er auf geeignete Weise appliziert werden, wie z.B. oral, parenteral, pulmonal, nasal, sublingual, lingual, buccal, rectal, transdermal, conjunctival, otisch oder als Implantat bzw. Stent.

Für diese Applikationswege kann der Wirkstoff in geeigneten Applikationsformen verabreicht werden.

Für die orale Applikation eignen sich nach dem Stand der Technik funktionierende schnell und/oder modifiziert die erfindungsgemäßen Verbindungen abgebende Applikationsformen, die 5 die erfindungsgemäßen Verbindungen in kristalliner und/oder amorphisierter und/oder gelöster Form enthalten, wie z.B. Tabletten (nichtüberzogene oder überzogene Tabletten, beispielsweise mit magensaftresistenten, sich verzögert auflösenden oder unlöslichen Überzügen, die die Freisetzung der erfindungsgemäßen Verbindungen kontrollieren), in der Mundhöhle schnell zerfallende Tabletten oder Filme/Oblaten, Kapseln, Dragees, Granulate, Pellets, Pulver, Emulsionen, Suspensionen, Aerosole oder Lösungen.

Die parenterale Applikation kann unter Umgehung eines Resorptionsschrittes geschehen (intravenös, intraarteriell, intrakardial, intraspinal oder intralumbal) oder unter Einschaltung einer Resorption (intramuskulär, subcutan, intracutan, percutan, oder intraperitoneal). Für die parenterale Applikation eignen sich als Applikationsformen u.a. Injektions- und Infusionszubereitungen in Form von Lösungen, Suspensionen, Emulsionen, Lyophilisaten und sterilen 15 Pulvern.

Bevorzugt ist die orale Applikation.

Für die sonstigen Applikationswege eignen sich z.B. Inhalationsarzneiformen (u.a. Pulver-inhalatoren, Nebulizer), Nasentropfen/-lösungen, Sprays; lingual, sublingual oder buccal zu 20 applizierende Tabletten oder Kapseln, Suppositorien, Ohren- und Augenpräparationen, Vaginalkapseln, wässrige Suspensionen (Lotionen, Schüttelmixturen), lipophile Suspensionen, Salben, Cremes, Milch, Pasten, Streupuder, Stents oder Implantate.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in an sich bekannter Weise in die angeführten Applikationsformen überführt werden. Dies geschieht unter Verwendung inerter, nichttoxischer, 25 pharmazeutisch geeigneter Hilfsstoffe. Hierzu zählen u.a. Trägerstoffe (z.B. mikrokristalline Cellulose), Lösungsmittel (z.B. flüssige Polyethylenglycole), Emulgatoren (z.B. Natrium-dodecylsulfat), Dispergiermittel (z.B. Polyvinylpyrrolidon), synthetische und natürliche Biopolymere (z.B. Albumin), Stabilisatoren (z.B. Antioxidantien wie Ascorbinsäure), Farbstoffe (z.B. anorganische Pigmente wie Eisenoxide) oder Geschmacks- und/oder Geruchskorrigentien.

30 Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Arzneimittel, die mindestens eine erfindungsgemäße Verbindung, vorzugsweise zusammen mit einem oder mehreren inerten nicht-

- 34 -

toxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoff enthalten, sowie deren Verwendung zu den zuvor genannten Zwecken.

Im Allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, bei parenteraler Applikation Mengen von etwa 5 bis 250 mg je 24 Stunden zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen. Bei oraler 5 Applikation beträgt die Menge etwa 5 bis 100 mg je 24 Stunden.

Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit von Körpergewicht, Applikationsweg, individuellem Verhalten gegenüber dem Wirkstoff, Art der Zubereitung und Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchem die Applikation erfolgt.

10 Die Prozentangaben in den folgenden Tests und Beispielen sind, sofern nicht anders angegeben, Gewichtsprozente; Teile sind Gewichtsteile. Lösungsmittelverhältnisse, Verdünnungsverhältnisse und Konzentrationsangaben von flüssig/flüssig-Lösungen beziehen sich jeweils auf das Volumen. Die Angabe "w/v" bedeutet "weight/volume" (Gewicht/Volumen). So bedeutet beispielsweise "10% w/v": 100 ml Lösung oder Suspension enthalten 10 g Substanz.

A) BeispieleAbkürzungen:

| | |
|-------------------|--|
| Boc | <i>tert</i> -Butoxycarbonyl |
| CDCl ₃ | Deuterochloroform |
| CO ₂ | Kohlendioxid |
| d | Tag |
| DIEA | <i>N,N</i> -Diisopropylethylamin |
| DMAP | 4- <i>N,N</i> -Dimethylaminopyridin |
| DMF | Dimethylformamid |
| DMSO | Dimethylsulfoxid |
| d. Th. | der Theorie |
| EDC | <i>N'</i> -(3-Dimethylaminopropyl)- <i>N</i> -ethylcarbodiimid x HCl |
| eq. | Äquivalent |
| ESI | Elektrospray-Ionisation (bei MS) |
| ges. | gesättigt |
| h | Stunde |
| HOBt | 1-Hydroxy-1H-benzotriazol x H ₂ O |
| HPLC | Hochdruck-, Hochleistungsflüssigchromatographie |
| konz. | Konzentriert |
| LC-MS | Flüssigchromatographie-gekoppelte Massenspektroskopie |
| min. | Minuten |
| MS | Massenspektroskopie |
| MW | Molekulargewicht [g/mol] |
| NMM | <i>N</i> -Methylmorpholin |
| NMR | Kernresonanzspektroskopie |
| R _f | Retentionsindex (bei DC) |
| RP-HPLC | Reverse Phase HPLC |
| RT | Raumtemperatur |
| R _t | Retentionszeit (bei HPLC) |
| TEA | Triethylamin |
| THF | Tetrahydrofuran |

HPLC und LC-MS Methoden:

- Methode 1 (HPLC):** Instrument: HP 1100 mit DAD-Detektion; Säule: Kromasil RP-18, 60mm x 2mm, 3.5µm; Eluent A: 5ml HClO₄/l Wasser, Eluent B: Acetonitril; Gradient: 0min 2%B, 0.5min 2%B, 4.5min 90%B, 6.5min 90%; Fluss: 0.75ml/min, Temp.: 30°C, UV-Detektion: 210 nm.
- 5 **Methode 2 (LC-MS):** Instrument: Micromass Quattro LCZ, mit HPLC Agilent Serie 1100; Säule: Grom-SIL120 ODS-4 HE, 50 mm x 2.0 mm, 3 µm; Eluent A: 1l Wasser + 1ml 50%ige Ameisensäure, Eluent B: 1l Acetonitril + 1ml 50%ige Ameisensäure; Gradient: 0.0min 100%A → 0.2min 100%A → 2.9min 30%A → 3.1min 10%A → 4.5min 10%A; Ofen: 55°C, Fluss: 0.8ml/min, UV-Detektion: 208-400 nm.
- 10 **Methode 3 (LC-MS):** Gerätetyp MS: Micromass ZQ; Gerätetyp HPLC: HP 1100 Series; UV DAD; Säule: Grom-Sil 120 ODS-4 HE 50 mm x 2 mm, 3.0 µm; Eluent A: Wasser + 500µl 50%ige Ameisensäure / l, Eluent B: Acetonitril + 500µl 50%ige Ameisensäure / l; Gradient: 0.0min 0%B → 2.9min 70%B → 3.1min 90%; Fluss: 0.8ml/min, UV-Detektion: 210 nm.
- 15 **Methode 4 (LC-MS):** Instrument MS: Micromass TOF (LCT); Instrument HPLC: 2-Säulen-Schaltung, Waters2690; Säule: YMC-ODS-AQ, 50 mm x 4.6 mm, 3.0 µm; Eluent A: Wasser + 0.1% Ameisensäure, Eluent B: Acetonitril + 0.1% Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 100%A → 0.2 min 95%A → 1.8 min 25%A → 1.9 min 10%A → 2.0 min 5%A → 3.2 min 5%A; Ofen: 40°C; Fluss: 3.0 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.
- 20 **Methode 5 (LC-MS):** Instrument: Micromass Platform LCZ mit HPLC Agilent Serie 1100; Säule: Grom-SIL120 ODS-4 HE, 50 mm x 2.0 mm, 3 µm; Eluent A: 1l Wasser + 1ml 50%ige Ameisensäure, Eluent B: 1l Acetonitril + 1ml 50%ige Ameisensäure; Gradient: 0.0min 100%A → 0.2min 100%A → 2.9min 30%A → 3.1min 10%A → 4.5min 10%A; Ofen: 55°C, Fluss: 0.8ml/min, UV-Detektion: 210 nm.
- 25 **Methode 6 (HPLC):** Instrument: HP 1100 mit DAD-Detektion; Säule: Kromasil RP-18, 60 mm x 2 mm, 3.5 µm; Eluent A: 5ml HClO₄/l Wasser, Eluent B: Acetonitril; Gradient: 0min 2%B, 0.5min 2%B, 4.5min 90%; Fluss: 0.75ml/min, Temp.: 30°C, UV-Detektion: 210 nm.
- 30 **Methode 7 (GC-MS):** Instrument: Micromass GCT, GC6890; Säule: Restek RTX-35MS, 30m x 250µm x 0.25µm; konstanter Fluss mit Helium: 0.88ml/min; Ofen: 60°C; Inlet: 250°C; Gradient: 60°C (0.30 min halten), 50°C/min → 120°C, 16°C/min → 250°C, 30°C/min → 300°C (1.7 min halten).

- 37 -

Methode 8 (HPLC, Enantiomerentrennung): Chiraler Kieselgelselektor KBD 6136 (10µm, 350x30mm) basierend auf dem Selektor Poly(*N*-methacryloyl-L-leucin-l-menthylamid); Eluent: *tert*-Butylmethylether/Essigsäureethylester 90/10; Temperatur: 24°C; Fluss: 50 ml/min; UV-Detektion: 254 nm.

- 5 **Methode 9 (HPLC):** Chiraler Kieselgelselektor KBD 8361A (250x4.6mm) basierend auf dem Selektor Poly(*N*-methacryloyl-L-leucin-l-menthylamid); Eluent: *tert*-Butylmethylether/Essigsäureethylester 40/10; Temperatur: 24°C; Fluss: 1 ml/min; UV-Detektion: 254 nm.

- 10 **Methode 10 (HPLC, Enantiomerentrennung):** Chiraler Kieselgelselektor KBD 8361A (250x20mm) basierend auf dem Selektor Poly(*N*-methacryloyl-L-leucin-l-menthylamid); *Iso*-
10 Hexan /Essigsäureethylester 20/10; Temperatur: 24°C; Fluss: 25 ml/min; UV-Detektion: 254 nm.

Methode 11 (HPLC): Analytische HPLC: Chiraler Kieselgelselektor KBD 8361A (250x4.6mm) basierend auf dem Selektor Poly(*N*-methacryloyl-L-leucin-l-menthylamid); *Iso*-Hexan /Essigsäureethylester 3/7; Temperatur: 24°C; Fluss: 1 ml/min; UV-Detektion: 254 nm.

- 15 **Methode 12 (HPLC, Enantiomerentrennung):** Säule: Chiralcel OD (250x20mm);
15 Methanol/Isopropanol 1/1; Temperatur: 24°C; Fluss: 20 ml/min; UV-Detektion: 254 nm.

- 20 **Methode 13 (LC-MS):** Gerätetyp MS: Micromass ZQ; Gerätetyp HPLC: HP 1100 Series; UV DAD; Säule: Phenomenex Synergi 2µ Hydro-RP Mercury 20 mm x 4 mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 90%A → 2.5 min 30%A → 3.0 min 5%A → 4.5 min 5%A; Fluss: 0.0 min 1 ml/min,
20 2.5 min/3.0 min/4.5 min. 2 ml/min; Ofen: 50°C; UV-Detektion: 210 nm.

- 25 **Methode 14 (LC-MS):** Gerätetyp MS: Micromass ZQ; Gerätetyp HPLC: Waters Alliance 2795; Säule: Phenomenex Synergi 2µ Hydro-RP Mercury 20 mm x 4mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 90%A → 2.5 min 30%A → 3.0 min 5%A → 4.5 min 5%A; Fluss: 0.0 min 1 ml/min, 2.5 min/3.0
25 min/4.5 min 2 ml/min; Ofen: 50°C; UV-Detektion: 210 nm.

- 30 **Methode 15 (LC-MS):** Instrument: Micromass Quattro LCZ mit HPLC Agilent Serie 1100; Säule: Phenomenex Synergi 2µ Hydro-RP Mercury 20 mm x 4 mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 90%A → 2.5 min 30%A → 3.0 min 5%A → 4.5 min 5%A; Fluss: 0.0 min 1 ml/min, 2.5 min/3.0
30 min/4.5 min 2 ml/min; Ofen: 50°C; UV-Detektion: 208- 400 nm.

- 38 -

Methode 16 (LC-MS): Instrument: Micromass Platform LCZ mit HPLC Agilent Serie 1100; Säule: Phenomenex Synergi 2 μ Hydro-RP Mercury 20 mm x 4 mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 90%A \rightarrow 2.5 min 30%A \rightarrow 3.0 min 5%A \rightarrow 4.5 min 5%A; Fluss: 0.0 min 1 ml/min, 2.5 min/3.0 min/4.5 min 2 ml/min; Ofen: 50°C; UV-Detektion: 210 nm.

5 **Methode 17 (HPLC, Diastereomeren-/Enantiomerentrennung):** Chiraler Selektor Chiralpak AD-H (250 mm x 20 mm); *iso*-Hexan/Ethanol 55:45 (vol/vol); Temperatur: 25°C; Fluss: 15 ml/min; UV-Detektion: 220 nm.

10 **Methode 18 (HPLC, Enantiomerentrennung):** Chiraler Kieselgelsektor KBD 5326 (250 mm x 20 mm) basierend auf dem Sektor Poly(*N*-methacryloyl-L-leucin-L-menthylamid); Essigsäureethylester; Temperatur: 24°C; Fluss: 25 ml/min; UV-Detektion: 254 nm.

15 **Methode 19 (HPLC, Enantiomerentrennung):** Chiraler Kieselgelselektor KBD 5326 (250 mm x 20 mm) basierend auf dem Selektor Poly(*N*-methacryloyl-L-leucin-dicyclopropylmethylamid); Essigsäureethylester; Temperatur: 24°C; Fluss: 25 ml/min; UV-Detektion: 260 nm.

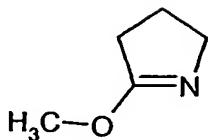
20 **Methode 20 (HPLC, Enantiomerentrennung):** Chiraler Kieselgelselektor KBD 5326 (250 mm x 20 mm) basierend auf dem Selektor Poly(*N*-methacryloyl-L-leucin-dicyclopropylmethylamid); Essigsäureethylester; Temperatur: 24°C; Fluss: 25 ml/min; UV-Detektion: 280 nm.

25 **Methode 21 (HPLC, Enantiomerentrennung):** Chiraler Selektor Daicel Chiralcel OD-H (250 mm x 20 mm); *iso*-Hexan/Ethanol 40:60 (vol/vol); Temperatur: 40°C; Fluss: 15 ml/min; UV-Detektion: 220 nm.

30 **Methode 22 (HPLC, Enantiomerentrennung):** Chiraler Selektor Daicel Chiralcel OD-H (250 mm x 20 mm); *iso*-Hexan/Ethanol 50:50 (vol/vol); Temperatur: 25°C; Fluss: 15 ml/min; UV-Detektion: 220 nm.

Ausgangsverbindungen:Beispiel I

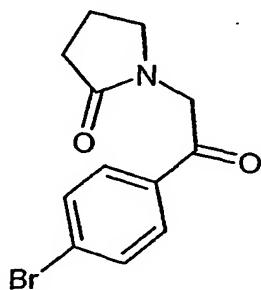
5-Methoxy-3,4-dihydro-2H-pyrrol



- 5 20 g (235 mmol) Pyrrolidin-2-on werden zu 22.2 ml (235 mmol) Dimethylsulfat gegeben und die erhaltene Mischung wird 16 h bei 60°C gerührt. Nach Abkühlen wird auf 200 ml ges. wässrige Kaliumcarbonat-Lösung gegeben und 30 min gerührt. Es wird dreimal mit Diethylether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels wird durch Destillation (70 mbar) gereinigt. Man erhält 10.2 g (44% d. Th.)
10 des gewünschten Produktes.

GC-MS (Methode 7): $R_t = 2.57 \text{ min}$ MS (ESIpos): $m/z = 99 (\text{M}+\text{H})^+$ $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.95\text{-}2.12$ (m, 2H), 2.46 (dd, 2H), 3.66 (tt, 2H), 3.81 (s, 3H) ppm.Beispiel II

- 15 1-[2-(4-Bromphenyl)-2-oxo-ethyl]-pyrrolidin-2-on



- Eine Lösung von 26.4 g (94.9 mmol) 2-Brom-1-(4-bromphenyl)-2-ethanon in 90 ml DMF wird mit 11.3 g (114 mmol) 5-Methoxy-3,4-dihydro-2H-pyrrol versetzt und anschließend wird 24 h bei 50°C gerührt. Nach Abkühlen wird die Lösung in Wasser eingerührt und mit Dichlormethan
20 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und nach

- 40 -

Einengen wird durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel Essigsäureethylester) aufgereinigt. Man erhält 17.2 g (64% d. Th.) des gewünschten Produktes.

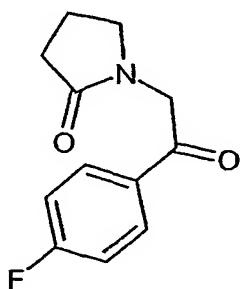
HPLC (Methode 1): $R_t = 3.93$ min

MS (ESIpos): $m/z = 282$ ($M+H$)⁺

5 ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 2.12$ (dt, 2H), 2.47 (dd, 2H), 3.48 (dd, 2H), 4.66 (s, 2H), 7.62 (d, 2H), 7.83 (d, 2H) ppm.

Beispiel III

1-[2-(4-Fluorphenyl)-2-oxo-ethyl]-pyrrolidin-2-on



10 Eine Lösung von 4.00 g (18.4 mmol) 2-Brom-1-(4-fluorphenyl)-2-ethanon in 15 ml DMF wird mit 2.19 g (22.1 mmol) 5-Methoxy-3,4-dihydro-2H-pyrrrol versetzt und anschließend wird 24 h bei 50°C gerührt. Nach Abkühlen wird die Lösung in Wasser eingerührt und mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und nach Einengen wird durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel Cyclohexan/Essigsäure-ethylester 4:1 → Essigsäureethylester) aufgereinigt. Man erhält 3.93 g (90% d. Th.) des gewünschten Produktes.

HPLC (Methode 1): $R_t = 3.56$ min

MS [DCI (NH₃)]: $m/z = 222$ ($M+H$)⁺

15 ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.93\text{-}2.07$ (m, 2H), 2.30 (dd, 2H), 3.39 (dd, 2H), 4.74 (s, 2H), 7.34-7.44 (m, 2H), 8.03-8.11 (d, 2H) ppm.

In Analogie zu Beispiel II werden die Verbindungen der Beispiele IV bis IX hergestellt.

- 41 -

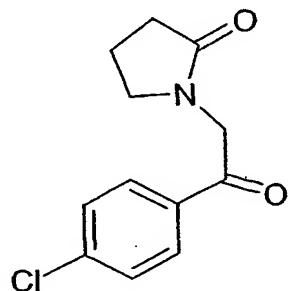
| Bei-spiel | Struktur | Ausbeute | R _t [min] (Methode) | Masse DCI (NH ₃) |
|-----------|----------|----------|-----------------------------------|--|
| IV | | 37% | 3.53 (1) | 251 [M+NH ₄] ⁺ |
| V | | 51% | 3.77 (1) | 235 [M+NH ₄] ⁺ |
| VI | | 74% | 3.49 (1) | 221 [M+NH ₄] ⁺ |
| VII | | 81% | 3.40 (1) | 246 [M+NH ₄] ⁺ |
| VIII | | 63% | 4.25 (1) | 310 [M+H] ⁺ |

- 42 -

| Bei-spiel | Struktur | Ausbeute | R _t [min] (Methode) | Masse DCI (NH ₃) |
|-----------|----------|----------|-----------------------------------|--|
| IX | | 92% | 3.81 (1) | 255 [M+NH ₄] ⁺ |

Herstellungsverfahren zu Beispiel IX

1-[2-(4-Chlorphenyl)-2-oxoethyl]pyrrolidin-2-on



- 5 29.44 g (126.09 mmol) 4-Chlorphenacylbromid werden mit 15 g (151.31 mmol) 5-Methoxy-3,4-dihydro-2H-pyrrrol in 100 ml Dimethylformamid über Nacht auf 50°C erwärmt. Anschließend wird die Lösung in 800 ml Wasser gegossen und dreimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wird mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum werden 30 g (98% d. Th.) des
10 Produktes erhalten.

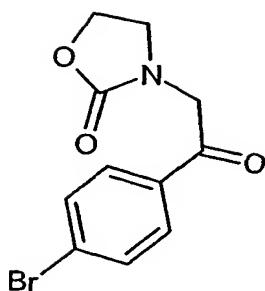
LC-MS (Methode 14): R_t = 1.65 min,MS (ESIpos): m/z = 238 (M+H)⁺

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 2.00 (m, 2H), 2.29 (t, 2H), 3.38 (t, 2H), 4.75 (s, 2H), 7.64 (m, 2H), 7.99 (d, 2H).

15 Beispiel X

3-[2-(4-Bromphenyl)-2-oxoethyl]-1,3-oxazolidin-2-on

- 43 -



Eine Suspension von 79 mg (2.0 mmol) Natriumhydrid in 3.6 ml THF wird mit 157 mg (1.80 mmol) 1,3-Oxazolidin-2-on versetzt und es wird 1 h bei RT gerührt. Es werden 60 mg (0.36 mmol) Kaliumiodid sowie eine Lösung von 500 mg (1.80 mmol) 2-Brom-1-(4-bromphenyl)-2-ethanon in
5 3.6 ml THF hinzugegeben und anschließend wird 20 h bei 70°C gerührt. Nach Abkühlen wird vorsichtig mit 15 ml Wasser versetzt und dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Einengen wird durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel Cyclohexan/Essigsäureethylester 4:1) aufgereinigt. Man erhält 49 mg (8% d. Th.) des gewünschten
10 Produktes.

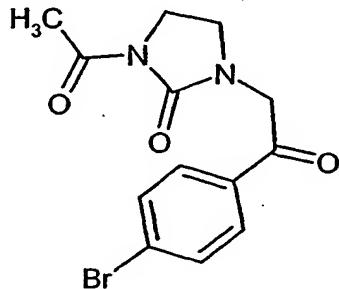
HPLC (Methode 1): $R_t = 3.94$ min

MS [DCI (NH₃)]: m/z = 301 (M+NH₄)⁺

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 3.55$ (t, 2H), 3.93 (t, 2H), 4.66 (s, 2H), 7.63-7.68 (m, 2H), 7.81-7.85 (m, 2H) ppm.

15 **Beispiel XI**

1-Acetyl-3-[2-(4-bromphenyl)-2-oxoethyl]imidazolidin-2-on



Eine Suspension von 79 mg (2.0 mmol) Natriumhydrid in 4 ml THF wird mit 230 mg (1.80 mmol)
1-Acylimidazolidin-2-on versetzt und es wird 1 h bei RT gerührt. Es wird mit 4 ml THF verdünnt
20 und die Suspension wird zu einer Mischung von 60 mg (0.36 mmol) Kaliumiodid und 500 mg

- 44 -

(1.80 mmol) 2-Brom-1-(4-bromphenyl)-2-ethanon in 4 ml THF gegeben. Es wird anschließend 20 h bei 70°C gerührt. Nach Abkühlen wird vorsichtig mit 15 ml Wasser versetzt und dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Einengen wird durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel Dichlormethan/Ethanol 100:1) aufgereinigt. Man erhält 5 139 mg (24% d. Th.) des gewünschten Produktes.

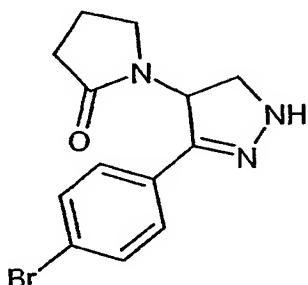
HPLC (Methode 1): $R_t = 4.05$ min

MS (ESIpos): $m/z = 325$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.26$ (s, 3H), 3.73 (dd, 2H), 4.44 (dd, 2H), 4.67 (s, 2H), 7.62-10 7.67 (m, 2H), 7.79-7.86 (m, 2H) ppm.

Beispiel XII

1-[3-(4-Bromphenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-4-yl]-pyrrolidin-2-on



Zu einer Lösung von 4.67 g (16.6 mmol) 1-[2-(4-Bromphenyl)-2-oxo-ethyl]-pyrrolidin-2-on 15 (Beispiel II) und 2.01 g (24.8 mmol) Formaldehyd in 25 ml Ethanol wird 2.46 ml (24.8 mmol) Piperidin getropft. Es wird 20 h bei RT gerührt. Der entstandene Niederschlag wird abfiltriert, mit 6 ml Ethanol gewaschen und im Vakuum getrocknet. Das Rohprodukt wird in 100 ml Ethanol suspendiert und mit 2.86 g (57.1 mmol) Hydrazinhydrat versetzt. Die Suspension wird 1 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen wird vom Lösungsmittel befreit und der Rückstand mit einem Gemisch aus 24 ml Diethylether und 8 ml Wasser verrührt. Der Feststoff wird abfiltriert, zweimal 20 mit 3 ml Diethylether gewaschen und anschließend im Vakuum getrocknet. Man erhält 3.70 g (73% d. Th.) des gewünschten Produktes.

HPLC (Methode 1): $R_t = 3.69$ min

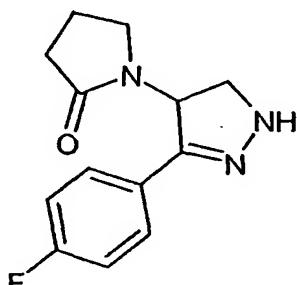
MS (ESIpos): $m/z = 308$ ($M+H$)⁺

- 45 -

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.78-2.05 (m, 2H), 2.29-2.40 (m, 2H), 2.98 (ddd, 1H), 3.38 (ddd, 1H), 3.49 (dd, 1H), 3.66 (dd, 1H), 5.87 (dd, 1H), 7.46-7.52 (m, 2H), 7.55-7.62 (m, 2H) ppm.

Beispiel XIII

1-[3-(4-Fluorphenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-4-yl]-pyrrolidin-2-on



5

Zu einer Lösung von 3.90 g (17.6 mmol) 1-[2-(4-Fluorphenyl)-2-oxo-ethyl]-pyrrolidin-2-on (Beispiel III) und 2.15 g (26.4 mmol) Formaldehyd in 30 ml Ethanol wird 2.62 ml (26.4 mmol) Piperidin getropft. Es wird 18 h bei 70°C gerührt. Nach Befreien vom Lösungsmittel wird das Rohprodukt in 30 ml Ethanol suspendiert und mit 4.49 g (90 mmol) Hydrazinhydrat versetzt. Die
10 Suspension wird 1 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen wird der Feststoff abfiltriert und mit Methanol gewaschen. Man erhält 2.19 g (34% d. Th.) des gewünschten Produktes.

HPLC (Methode 1): R_t = 3.28 min

MS (ESIpos): m/z = 248 (M+H)⁺

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.76-2.05 (m, 2H), 2.23-2.48 (m, 2H), 3.01 (ddd, 1H), 3.38 (ddd, 1H), 3.48 (dd, 1H), 3.65 (dd, 1H), 5.83 (dd, 1H), 7.01-7.19 (m, 2H), 7.65-7.74 (m, 2H) ppm.
15

In Analogie zu Beispiel XII werden die Verbindungen der Beispiele XIV bis XX hergestellt.

- 46 -

| Bei-spiel | Struktur | Ausbeute (Rkt-Temp. Methylenierung) | R _t [min] (Methode) | Masse |
|-----------|----------|---|-----------------------------------|-------------------------------------|
| XIV | | 21% (50°C) | 3.27 (1) | 260 ESIpos [M+H] ⁺ |
| XV | | 9% (50°C 20h; dann 70°C 20h) | 3.42 (1) | 244 ESIpos [M+H] ⁺ |
| XVI | | 19% (50°C 20h; dann 70°C 20h) | 3.18 (1) | 230 ESIpos [M+H] ⁺ |
| XVII | | 50% (RT 48h) | 3.35 (1) | 255 ESIpos [M+H] ⁺ |

- 47 -

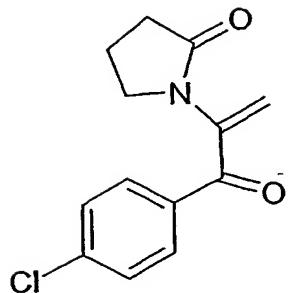
| Bei-spiel | Struktur | Ausbeute (Rkt-Temp. Methylenierung) | R _t [min] (Methode) | Masse |
|-----------|----------|---|-----------------------------------|---|
| XVIII | | 67% (RT 48h) | 3.61 (1) | 264 DCI (NH ₃) [M+H] ⁺ |
| XIX | | 21% (RT 20h) | 3.76 (1) | 310 ESIpos [M+H] ⁺ |
| XX | | 24% (RT 20h) | 2.18 (2) | 311 ESIpos [M+H] ⁺ |

Herstellungsverfahren zu Beispiel XVIII

1. Stufe

1-[1-(4-Chlorbenzoyl)vinyl]pyrrolidin-2-on

- 48 -



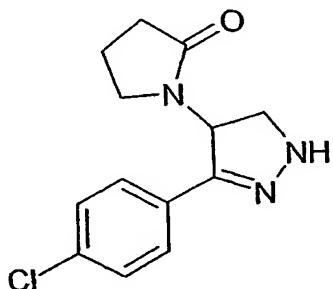
13 g (54.69 mmol) 1-[2-(4-Chlorophenyl)-2-oxo-ethyl]pyrrolidin-2-on werden mit 6.65 g (82.04 mmol) 37%igem Formaldehyd in 150 ml Ethanol vorgelegt und mit 6.98 g (82.04 mmol) Piperidin über Nacht auf 70°C erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird das Lösungsmittel im
5 Vakuum entfernt und das Produkt ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt.

LC-MS (Methode 13): $R_t = 1.97$ min,

MS (ESIpos): $m/z = 249$ ($M+H$)⁺

2. Stufe

1-[3-(4-Chlorophenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-4-yl]pyrrolidin-2-on



10

17.58 g (70.40 mmol) 1-[1-(4-Chlorobenzoyl)vinyl]pyrrolidin-2-on werden in 100 ml Ethanol gelöst und mit 12.33 g (246.4 mmol) Hydrazinhydrat eine Stunde unter Argon auf 100°C erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird das ausgefallene Produkt abfiltriert und zweimal mit wenig Ethanol gewaschen. Es werden 7.05 g (44% d. Th.) Produkt erhalten.

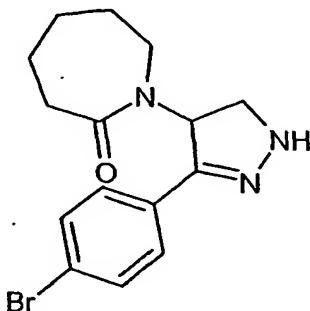
15 LC-MS (Methode 13): $R_t = 1.72$ min,

MS (ESIpos): $m/z = 264$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1.74$ (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 2.18 (m, 2H), 2.76 (m, 1H), 3.27 (m, 1H), 3.42 (m, 2H), 5.66 (dd, 1H), 7.43 (m, 2H), 7.55 (d, 2H), 7.61 (m, 1H).

Beispiel XXI

1-[3-(4-Bromphenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-4-yl]-azepan-2-on



- Zu einer Lösung von 1.90 g (6.31 mmol) 1-[2-(4-Bromphenyl)-2-oxo-ethyl]-azepan-2-on (Beispiel VIII) und 0.75 g (9.19 mmol) Formaldehyd in 15 ml Ethanol wird 0.67 ml (6.74 mmol) Piperidin getropft. Es wird 23 h bei RT gerührt, dann für 44 h bei 50°C. Nach Zugabe von 0.20 g (2.45 mmol) Formaldehyd wird 24 h bei 70°C gerührt. Nach Einengen im Vakuum erhält man 2.63 g Rohprodukt. 0.69 g (2.15mmol) des Rohproduktes werden in 15 ml Ethanol suspendiert und mit 0.38 g (7.52 mmol) Hydrazinhydrat versetzt. Die Suspension wird 24 h unter Rückfluss erhitzt.
- Nach Abkühlen wird vom Lösungsmittel befreit und der Rückstand mit 7.5 ml Diethylether verrührt. Der Feststoff wird abfiltriert, zweimal mit 3 ml Diethylether gewaschen und anschließend im Vakuum getrocknet. Man erhält 0.55 g (71% d. Th.) des gewünschten Produktes.

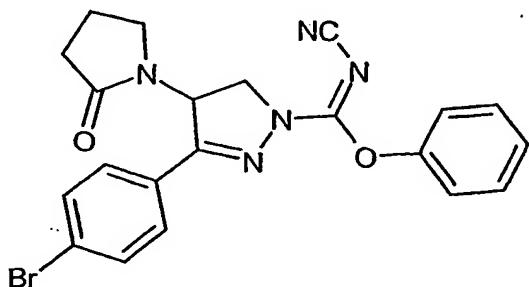
HPLC (Methode 1): $R_t = 3.89 \text{ min}$

MS (ESIpos): $m/z = 338 (\text{M}+\text{H})^+$

- $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.39\text{-}1.76$ (m, 6H), 2.54 (dd, 2H), 3.19 (m, 2H), 3.45 (dd, 1H), 3.72 (dd, 1H), 5.85 (br.s, 1H), 6.35 (dd, 1H), 7.45-7.52 (m, 2H), 7.56-7.63 (m, 2H) ppm.

Beispiel XXII

3-(4-Bromphenyl)-N-cyano-4-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-4,5-dihydro-pyrazol-1-phenylimidat



- 50 -

Eine Suspension von 387 mg (1.62 mmol) Diphenylcyanocarboimidat in 7.5 ml 2-Propanol wird mit 500 mg (1.62 mmol) 1-[3-(4-Bromphenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-4-yl]-pyrrolidin-2-on (Beispiel XII) versetzt. Es wird 3 d unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen wird der erhaltene Niederschlag abgesaugt und mit etwas Diethylether gewaschen. Man erhält 409 mg (56% d. Th.) des gewünschten Produktes.

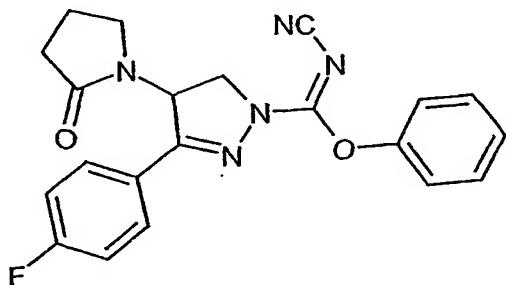
HPLC (Methode 1): $R_t = 4.43$ min

MS (ESIpos): $m/z = 452$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.83\text{-}2.20$ (m, 2H), 2.25-2.57 (m, 2H), 3.01 (ddd, 1H), 3.36 (ddd, 1H), 4.19 (dd, 1H), 4.38 (dd, 1H), 6.21 (dd, 1H), 7.10-7.20 (m, 2H), 7.29-7.37 (m, 1H), 7.38-7.50 (m, 2H) 7.52-7.61 (m, 2H), 7.65-7.77 (m, 2H) ppm.

Beispiel XXIII

3-(4-Fluorphenyl)-N-cyano-4-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-4,5-dihydro-pyrazol-1-phenylimidat



Eine Suspension von 482 mg (2.02 mmol) Diphenylcyanocarboimidat in 9 ml 2-Propanol wird mit 500 mg (2.02 mmol) 1-[3-(4-Fluorphenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-4-yl]-pyrrolidin-2-on (Beispiel XIII) versetzt. Es wird 3 d unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen wird der erhaltene Niederschlag abgesaugt und mit Diethylether gewaschen. Man erhält 570 mg (72% d. Th.) des gewünschten Produktes.

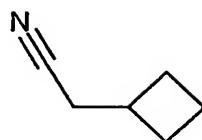
HPLC (Methode 1): $R_t = 4.30$ min

MS (ESIpos): $m/z = 392$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.88\text{-}2.15$ (m, 2H), 2.30-2.53 (m, 2H), 3.02 (ddd, 1H), 3.36 (ddd, 1H), 4.20 (dd, 1H), 4.38 (dd, 1H), 6.21 (dd, 1H), 7.08-7.20 (m, 4H), 7.29-7.35 (m, 1H), 7.39-7.48 (m, 2H), 7.82-7.90 (m, 2H) ppm.

Beispiel XXIV

Cyclobutylacetonitril



Zu einer Lösung von 500 mg (3.36 mmol) Brommethylcyclobutan in 4 ml Dimethylsulfoxid
 5 werden 181 mg (3.69 mmol) Natriumcyanid und 50 mg (0.34 mmol) Natriumiodid gegeben. Das
 Gemisch wird 3 Tage bei Raumtemperatur gerührt, dann mit gesättigter Natriumchloridlösung
 versetzt und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wird mit gesättigter
 Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum
 eingeengt. Als Zwischenprodukt werden 100 mg (31% d. Th.) Cyclobutylacetonitril in Form eines
 10 Öls erhalten.

GC-MS (Methode 7): $R_t = 3.14$ min.MS (ESI pos) m/z = 95 (M^+) $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1.65\text{-}1.9$ (m, 4H), 2.0-2.15 (m, 2H), 2.53-2.64 (m, 3H).Beispiel XXV

15 2-Cyclobutylethylamin



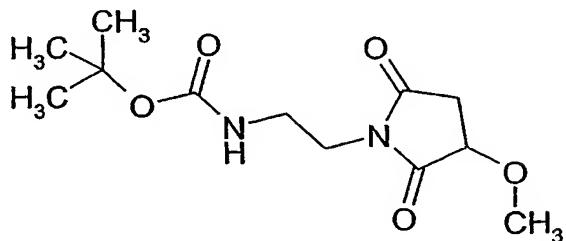
Zu einer Lösung von 100 mg (1.05 mmol) Cyclobutylacetonitril in 2 ml absolutem THF werden
 unter Argon 3.15 ml (3.15 mmol) einer 1M Lösung von Boran-Tetrahydrofuran-Komplex in THF
 gegeben und das Gemisch 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird vorsichtig mit
 20 Methanol versetzt und nach 1 h die Lösung im Vakuum eingeengt. Als Produkt werden 120 mg
 (quant.) 2-Cyclobutylethylamin in Form eines Öls erhalten, das ohne weitere Reinigung in der
 nächsten Stufe eingesetzt wird.

GC-MS (Methode 7): $R_t = 2.73$ min.MS (ESI pos): m/z = 100 ($M+\text{H}^+$)

- 52 -

Beispiel XXVI

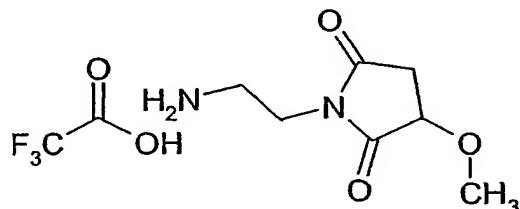
tert-Butyl-[2-(3-methoxy-2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)ethyl]carbamat



0.123 g (0.769 mmol) *N*-Boc-ethylendiamin werden mit 0.1 g (0.769 mmol) 3-Methoxy-
5 dihydrofuran-2,5-dion vermischt und langsam auf 160°C erhitzt. Die Temperatur wird zwei
Stunden gehalten. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird das Produkt ohne weitere Reinigung
zu 1-(2-Aminoethyl)-3-methoxypyrrolidin-2,5-dion-Trifluoracetat umgesetzt.

Beispiel XXVII

1-(2-Aminoethyl)-3-methoxypyrrolidin-2,5-dion-Trifluoracetat



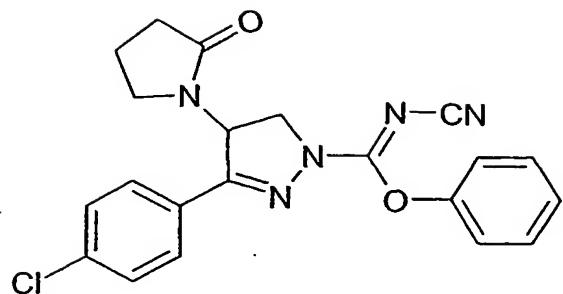
10

0.21 g (0.77 mmol) *tert*-Butyl-[2-(3-methoxy-2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)ethyl]carbamat werden in 5 ml Tetrahydrofuran mit 1 ml Trifluoressigsäure versetzt und 30 min gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und das Produkt ohne weitere Reinigung zu Beispiel 414 umgesetzt.

Beispiel XXVIII

15 **Phenyl-3-(4-chlorphenyl)-*N*-cyano-4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-1-carboximidoat**

- 53 -



10 g (37.91 mmol) 1-[3-(4-Chlorophenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-4-yl]pyrrolidin-2-on werden mit
9 g (37.91 mmol) Diphenylcyanocarboimidat unter Argon in 180 ml 2-Propanol über Nacht zum
Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird der ausgefallene Niederschlag
5 abfiltriert und mehrfach mit Diethylether gewaschen. Es werden 10.85 g (70% d. Th.) des
Produktes erhalten.

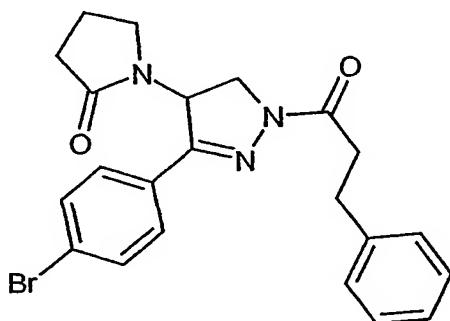
LC-MS (Methode 15): $R_t = 2.29$ min,

MS (ESI pos): $m/z = 408$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1.85$ (m, 2H), 2.24 (m, 2H), 2.80 (m, 1H), 3.49 (m, 1H), 4.44
10 (m, 2H), 6.10 (dd, 1H), 7.31 (m, 3H), 7.47 (d, 2H), 7.62 (m, 2H), 7.71 (m, 2H).

Ausführungsbeispiele:Beispiel 1

1-[3-(4-Bromphenyl)-1-(3-phenylpropionyl)-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-4-yl]-pyrrolidin-2-on



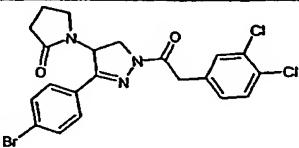
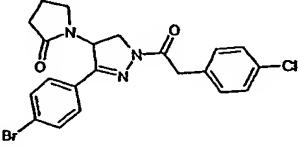
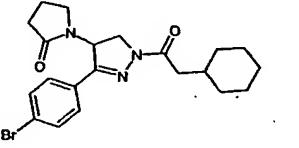
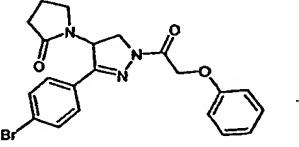
- 5 Eine Mischung von 77.1 mg (0.25 mmol) 1-[3-(4-Bromphenyl)-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-4-yl]-pyrrolidin-2-on (Beispiel XII) und 0.04 ml (0.30 mmol) TEA in 2 ml Dichlormethan werden bei RT zu 50.6 mg (0.30 mmol) 3-Phenylpropionylchlorid gegeben. Die Lösung wird 18 h bei RT gerührt. Nach Einengen wird mit 1 ml Dimethylsulfoxid und 0.4 ml Methanol warm verrührt. Es wird über eine Kieselgel-Kartusche abgesaugt und der verbleibende Rückstand mit Diethylether gewaschen. Man erhält 79.2 mg (72% d. Th.) Produkt.
- 10

HPLC (Methode 1): $R_t = 4.90 \text{ min}$

MS [DCI (NH₃)]: m/z = 440 (M+H)⁺

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.73\text{-}2.08$ (m, 2H), 2.20-2.47 (m, 2H), 2.65-2.78 (m, 1H), 2.99-3.22 (m, 5H), 3.90-4.09 (m, 2H), 6.01 (dd, 1H), 7.14-7.31 (m, 5H), 7.49-7.65 (m, 4H) ppm.

- 15 In Analogie zu Beispiel 1 werden die Verbindungen der Beispiele 2 bis 25 hergestellt. Die Aufreinigung der Rohprodukte aus den Umsetzungen erfolgt durch Verrühren und/oder durch Präparative HPLC.

| Bei-spiel | Struktur | Ausbeute (Rkt-Zeit) | R _t [min] (Methode) | Masse |
|-----------|---|------------------------|-----------------------------------|--|
| 2 |  | 70% (2h) | 5.17 (1) | 513 DCI (NH ₃) [M+NH ₄] ⁺ |
| 3 |  | 53% (2h) | 4.97 (1) | 477 DCI (NH ₃) [M+NH ₄] ⁺ |
| 4 |  | 87% (18h) | 5.25 (1) | 449 DCI (NH ₃) [M+NH ₄] ⁺ |
| 5 |  | 66% (2h) | 4.80 (1) | 459 DCI (NH ₃) [M+NH ₄] ⁺ |

- 56 -

| Bei-spiel | Struktur | Ausbeute (Rkt-Zeit) | R _t [min] (Methode) | Masse |
|-----------|----------|------------------------|-----------------------------------|--|
| 6 | | 35% (2h) | 4.76 (1) | 449 DCI (NH ₃) [M+NH ₄] ⁺ |
| 7 | | 62% (2h) | 5.05 (1) | 477 DCI (NH ₃) [M+NH ₄] ⁺ |
| 8 | | 79% (2h) | 5.33 (1) | 444 DCI (NH ₃) [M+H] ⁺ |
| 9 | | 79% (2h) | 4.75 (1) | 473 DCI (NH ₃) [M+NH ₄] ⁺ |
| 10 | | 26% (2h) | 4.99 (1) | 457 DCI (NH ₃) [M+NH ₄] ⁺ |

- 57 -

| Bei-spiel | Struktur | Ausbeute (Rkt-Zeit) | R _t [min] (Methode) | Masse |
|-----------|----------|------------------------|-----------------------------------|--|
| 11 | | 59% (2h) | 4.70 (1) | 487 DCI (NH ₃) [M+NH ₄] ⁺ |
| 12 | | 49% (18h) | 3.82 (1) | 427 ESIpos [M+H] ⁺ |
| 13 | | 62% (18h) | 4.86 (1) | 432 ESIpos [M+H] ⁺ |
| 14 | | 39% (18h) | 5.17 (1) | 453 ESIpos [M+H] ⁺ |
| 15 | | 47% (18h) | 4.88 (1) | 398 ESIpos [M+H] ⁺ |

- 58 -

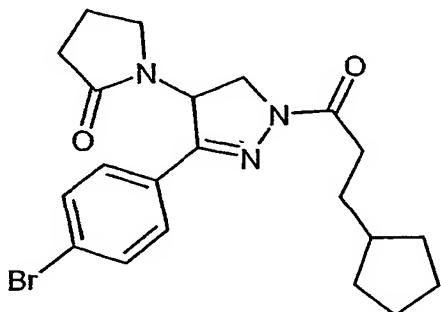
| Bei- spiel | Struktur | Ausbeute (Rkt-Zeit) | R _t [min] (Methode) | Masse |
|---------------|----------|------------------------|-----------------------------------|--|
| 16 | | 63% (18h) | 5.13 (1) | 505 DCI (NH ₃) [M+NH ₄] ⁺ |
| 17 | | 5% (18h) | 3.55 (5) | 392 ESIpos [M+H] ⁺ |
| 18 | | 7% (2h) | 3.70 (5) | 376 ESIpos [M+H] ⁺ |
| 19 | | 23% (2h) | 4.61 (1) | 362 ESIpos [M+H] ⁺ |
| 20 | | 12% (48h) | 4.76 (1) | 458 DCI (NH ₃) [M+NH ₄] ⁺ |

- 59 -

| Bei-spiel | Struktur | Ausbeute (Rkt-Zeit) | R _t [min] (Methode) | Masse |
|-----------|----------|------------------------|-----------------------------------|--|
| 21 | | 79% (48h) | 5.45 (1) | 524 ESIpos [M+H] ⁺ |
| 22 | | 56% (48h) | 4.84 (1) | 396 ESIpos [M+H] ⁺ |
| 23 | | 49% (48h) | 5.14 (1) | 467 ESIpos [M+NH ₄] ⁺ |
| 24 | | 50% (48h) | 5.17 (1) | 468 ESIpos [M+H] ⁺ |
| 25 | | 7% (4h) | 4.63 (1) | 441 DCI (NH ₃) [M+NH ₄] ⁺ |

Beispiel 26

1-[3-(4-Bromphenyl)-1-(3-cyclopentylpropionyl)-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-4-yl]-pyrrolidin-2-on



5 19.6 mg (0.15 mmol) HOBr, 55.6 mg (0.29 mmol) EDC und 1 mg (0.01 mmol) DMAP werden als Suspension in 0.5 ml DMF zu 24.7 mg (0.17 mmol) 3-Cyclopentylcarbonsäure gegeben. Nach 5 min wird eine Suspension aus 0.06 ml (0.58 mmol) *N*-Methylmorpholin und 44.7 mg (0.15 mmol) 1-[3-(4-Bromphenyl)-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-4-yl]-pyrrolidin-2-on (Beispiel XII) hinzugefügt und das Gemisch wird für 18 h bei RT belassen. Präparative HPLC (Grom-Sil RP18; 10 Laufmittel Acetonitril-Wasser/0.3% Ameisensäure Gradient 10:90 → 90:10) liefert 17.3 mg (28% d. Th.) Produkt.

HPLC (Methode 1): $R_t = 5.19$ min

MS [DCI (NH_3)]: $m/z = 432 (\text{M}+\text{H})^+$

15 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.05\text{-}1.28$ (m, 2H), 1.41-2.07 (m, 11H), 2.38 (ddd, 2H), 2.72-2.94 (m, 3H), 3.22 (ddd, 1H), 3.93-4.09 (m, 2H), 6.04 (dd, 1H), 7.49-7.68 (m, 4H) ppm.

In Analogie zu Beispiel 2 werden die Verbindungen der Beispiele 27 bis 60 hergestellt.

| Bei-spiel | Struktur | Ausbeute (Rkt-Zeit) | R _t [min] (Methode) | Masse |
|-----------|----------|------------------------|-----------------------------------|--|
| 27 | | 64% (18h) | 4.74 (1) | 426 ESIpos [M+H] ⁺ |
| 28 | | 62% (18h) | 5.10 (1) | 527 DCI (NH ₃) [M+NH ₄] ⁺ |
| 29 | | 45% (18h) | 5.28 (1) | 561 DCI (NH ₃) [M+NH ₄] ⁺ |
| 30 | | 42% (18h) | 5.16 (1) | 474 ESIpos [M+H] ⁺ |
| 31 | | 54% (18h) | 4.55 (1) | 461 DCI (NH ₃) [M+H] ⁺ |

- 62 -

| Bei-spiel | Struktur | Ausbeute (Rkt-Zeit) | R _t [min] (Methode) | Masse |
|-----------|----------|------------------------|-----------------------------------|--|
| 32 | | 44% (18h) | 5.14 (1) | 511 DCI (NH ₃) [M+NH ₄] ⁺ |
| 33 | | 55% (18h) | 4.68 (1) | 501 DCI (NH ₃) [M+NH ₄] ⁺ |
| 34 | | 51% (18h) | 5.20 (1) | 527 DCI (NH ₃) [M+NH ₄] ⁺ |
| 35 | | 22% (18h) | 5.37 (1) | 511 DCI (NH ₃) [M+NH ₄] ⁺ |
| 36 | | 26% (18h) | 3.17 (2) | 418 ESIpos [M+H] ⁺ |

| Bei-spiel | Struktur | Ausbeute (Rkt-Zeit) | R _t [min] (Methode) | Masse |
|-----------|----------|------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------|
| 37 | | 38% (18h) | 1.97 (2) | 472 ESIpos [M+H] ⁺ |
| 38 | | 49% (18h) | 3.15 (2) | 486 ESIpos [M+H] ⁺ |
| 39 | | 50% (18h) | 3.19 (2) | 456 ESIpos [M+H] ⁺ |
| 40 | | 35% (18h) | 3.28 (3) | 516 ESIpos [M+H] ⁺ |
| 41 | | 19% (18h) | 3.34 (3) | 472 ESIpos [M+H] ⁺ |

- 64 -

| Bei-spiel | Struktur | Ausbeute (Rkt-Zeit) | R _t [min] (Methode) | Masse |
|-----------|----------|------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------|
| 42 | | 30% (18h) | 3.32 (3) | 472 ESIpos [M+H] ⁺ |
| 43 | | 34% (18h) | 3.54 (3) | 456 ESIpos [M+H] ⁺ |
| 44 | | 28% (18h) | 3.46 (3) | 478 ESIpos [M+H] ⁺ |
| 45 | | 30% (18h) | 3.28 (3) | 486 ESIpos [M+H] ⁺ |
| 46 | | 26% (18h) | 3.43 (3) | 472 ESIpos [M+H] ⁺ |

- 65 -

| Bei-spiel | Struktur | Ausbeute (Rkt-Zeit) | R _t [min] (Methode) | Masse |
|-----------|----------|------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------|
| 47. | | 20% (18h) | 3.52 (3) | 456 ESIpos [M+H] ⁺ |
| 48 | | 9% (18h) | 3.44 (3) | 478 ESIpos [M+H] ⁺ |
| 49 | | 29% (18h) | 3.58 (3) | 510 ESIpos [M+H] ⁺ |
| 50 | | 28% (18h) | 4.08 (6) | 469 ESIpos [M] ⁺ |
| 51 | | 52% (18h) | 2.13 (3) | 440 ESIpos [M+H] ⁺ |

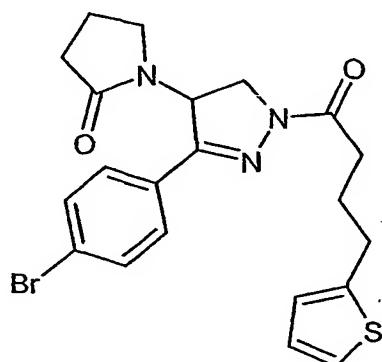
- 66 -

| Bei-spiel | Struktur | Ausbeute (Rkt-Zeit) | R _t [min] (Methode) | Masse |
|-----------|----------|------------------------|-----------------------------------|---|
| 52 | | 31% (18h) | 1.72 (3) | 388 ESIpos [M+H] ⁺ |
| 53 | | 27% (18h) | 1.94 (3) | 397 ESIpos [M+H] ⁺ |
| 54 | | 62% (18h) | 3.91 (1) | 428 ESIpos [M+H] ⁺ |
| 55 | | 47% (18h) | 2.45 (5) | 431 DCI (NH ₃) [M+H] ⁺ |
| 56 | | 25% (18h) | 1.92 (5) | 450 ESIpos [M+H] ⁺ |

- 67 -

| Bei-spiel | Struktur | Ausbeute (Rkt-Zeit) | R _t [min] (Methode) | Masse |
|-----------|----------|------------------------|-----------------------------------|---|
| 57 | | 69% (18h) | 2.47 (5) | 431 DCI (NH ₃) [M+H] ⁺ |
| 58 | | 25% (18h) | 4.61 (1) | 380 ESIpos [M+H] ⁺ |
| 59 | | 71% (18h) | 4.56 (1) | 410 ESIpos [M+H] ⁺ |
| 60 | | 24% (18h) | 4.95 (1) | 372 ESIpos [M+H] ⁺ |

- 68 -

Beispiel 611-{3-(4-Bromphenyl)-1-[4-(2-thienyl)-butanoyl]-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-4-yl}-pyrrolidin-2-on

13.5 mg (0.10 mmol) HOBr, 28.8 mg (0.15 mmol) EDC, 40.4 mg (0.40 mmol) 4-Methylmorpholin und 17.0 mg (0.10 mmol) 4-Thiophenbutansäure werden als Suspension in DMF zu 30.8 mg (0.10 mmol) 1-[3-(4-Bromphenyl)-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-4-yl]-pyrrolidin-2-on (Beispiel XII) gegeben. Das Gemisch wird für 18 h bei RT belassen. Präparative HPLC (Grom-Sil RP18; Laufmittel Acetonitril-Wasser/0.1% Ameisensäure Gradient 30:70 → 90:10) liefert 18.9 mg (41% d. Th.) Produkt.

10 LC-MS (Methode 4): $R_t = 2.19$ minLC-MS (ESIpos): $m/z = 460$ ($M+H$)⁺

In Analogie zu Beispiel 61 werden die Verbindungen der Beispiele 62 bis 76 hergestellt.

| Bei-spiel | Struktur | Ausbeute | R_t [min] (Methode) | Masse ESIpos |
|-----------|----------|----------|-----------------------|-------------------------------|
| 62 | | 59% | 2.16 (4) | 440 [$M+H$] ⁺ |

- 69 -

| Bei-spiel | Struktur | Ausbeute | R _t [min] (Methode) | Masse ESIpos |
|-----------|----------|----------|-----------------------------------|---------------------------|
| 63 | | 8% | 2.13 (4) | 452 [M+H] ⁺ |
| 64 | | 44% | 2.34 (4) | 468 [M+H] ⁺ |
| 65 | | 65% | 1.85 (4) | 505 [M+H] ⁺ |
| 66 | | 44% | 1.95 (4) | 466 [M+H] ⁺ |
| 67 | | 42% | 2.37 (4) | 488 [M+H] ⁺ |
| 68 | | 38% | 2.23 (4) | 476 [M+H] ⁺ |

- 70 -

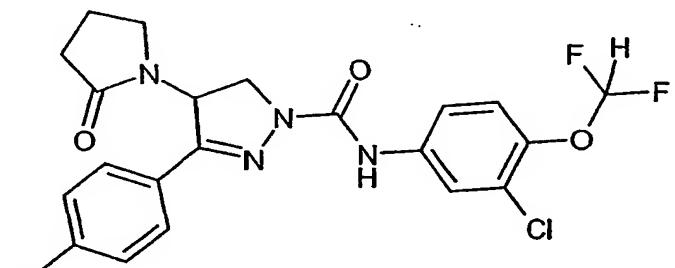
| Bei-spiel | Struktur | Ausbeute | R _t [min] (Methode) | Masse ESIpos |
|-----------|----------|----------|-----------------------------------|---------------------------|
| 69 | | 34% | 1.82 (4) | 416 [M+H] ⁺ |
| 70 | | 58% | 2.36 (4) | 420 [M+H] ⁺ |
| 71 | | 57% | 1.95 (4) | 402 [M+H] ⁺ |
| 72 | | 60% | 1.92 (4) | 434 [M+H] ⁺ |
| 73 | | 56% | 2.05 (4) | 428 [M+H] ⁺ |
| 74 | | 74% | 1.91 (4) | 483 [M+H] ⁺ |

- 71 -

| Bei-spiel | Struktur | Ausbeute | R _t [min] (Methode) | Masse ESIpos |
|-----------|----------|----------|-----------------------------------|---------------------------|
| 75 | | 31% | 2.21 (4) | 454 [M+H] ⁺ |
| 76 | | 30% | 2.16 (4) | 519 [M+H] ⁺ |

Beispiel 77

3-(4-Brom-phenyl)-4-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-4,5-dihydro-pyrazol-1-carbonsäure-(3-chlor-4-difluormethoxy-phenyl)-amid



5

- Zu einer Lösung von 4300 mg (13.95 mmol) 1-[3-(4-Bromphenyl)-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-4-yl]-pyrrolidin-2-on (Beispiel XII) in 140 ml Dichlormethan werden 3060 mg (13.95 mmol) 2-Chlor-1-difluormethoxyphenyl-4-isocyanat gegeben. Es wird 1 h bei RT gerührt. Nach Einengen wird mit 10 Diethylether verrührt, filtriert und der verbleibende Rückstand mit Diethylether gewaschen. Der so erhaltene Feststoff wird per Kieselgel-Chromatographie (Laufmittel Dichlormethan/Methanol Gradient 95:5) gereinigt. Anschließend wird mit Diethylether verrieben, der Rückstand abfiltriert und mit Diethylether gewaschen. Man erhält 6500 mg (88% d. Th.) Produkt.

- 72 -

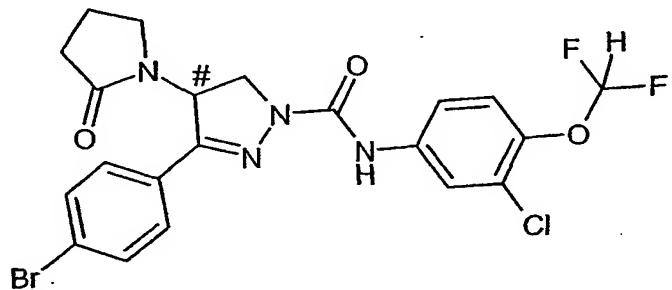
HPLC (Methode 1): $R_t = 4.94$ min

MS (ESIpos): $m/z = 527$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1.68\text{-}1.98$ (m, 2H), 2.12-2.34 (m, 2H), 2.48-2.54 (m, 1H), 2.72-2.80 (m, 1H), 3.95-4.10 (m, 2H), 5.98 (dd, 1H), 7.19 (dd, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.68-7.82 (m, 5H), 7.99 (s, 1H), 9.42 (s, 1H) ppm.

Beispiel 78

3-(4-Brom-phenyl)-4-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-4,5-dihydro-pyrazol-1-carbonsäure-(3-chlor-4-difluormethoxy-phenyl)-amid

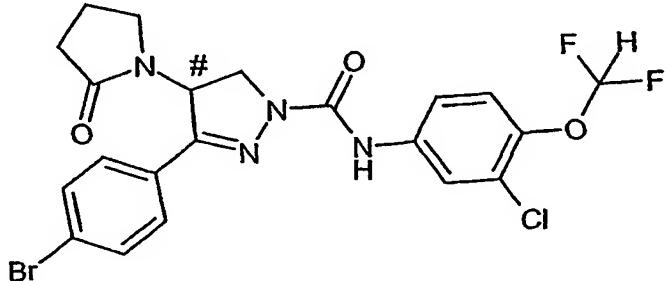


10 Enantiomerentrennung von Beispiel 77 nach Methode 8 liefert die Titelverbindung als Enantiomer A (97.9% ee).

HPLC (Methode 9): $R_t = 5.35$ min.

Beispiel 79

15 3-(4-Brom-phenyl)-4-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-4,5-dihydro-pyrazol-1-carbonsäure-(3-chlor-4-difluormethoxy-phenyl)-amid



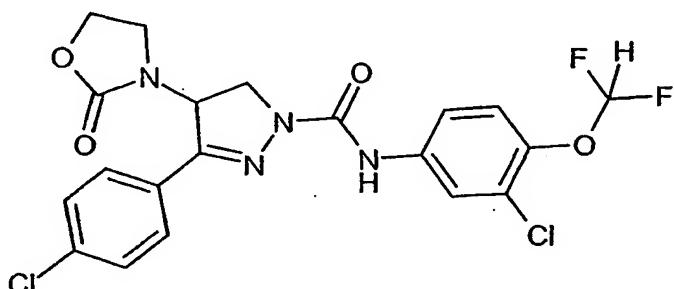
Enantiomerentrennung von Beispiel 77 nach Methode 8 liefert die Titelverbindung als Enantiomer B (97.9% ee).

- 73 -

HPLC (Methode 9): $R_t = 7.56$ min.

Beispiel 80

N-[3-Chlor-4-(difluormethoxy)phenyl]-3-(4-chlorphenyl)-4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carbonsäureamid



5

Eine Lösung von 45 mg (0.17 mmol) 3-[3-(4-Chlorphenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-4-yl]-1,3-oxazolidin-2-on in 2 ml Dichlormethan wird zu 45 mg (0.20 mmol) 2-Chlor-1-difluor-methoxy-phenyl-4-isocyanat gegeben. Es wird 18 h bei RT gerührt. Nach Einengen wird mit DMSO und Methanol verrührt, filtriert und der verbleibende Rückstand zweimal mit Diethylether gewaschen.

10 Man erhält 48 mg (58% d. Th.) Produkt.

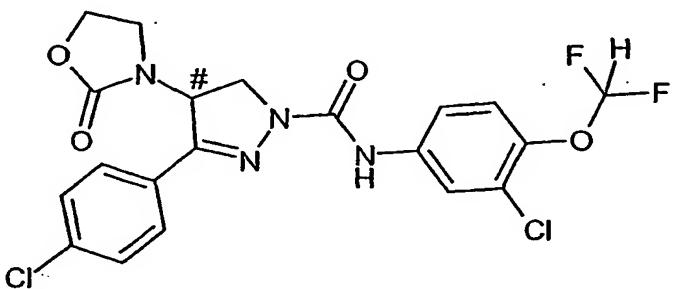
HPLC (Methode 1): $R_t = 4.97$ min

MS (ESIpos): $m/z = 485$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 3.13$ (ddd, 1H), 3.52 (ddd, 1H), 4.08-4.38 (m, 4H), 5.88 (dd, 1H), 6.48 (dd, 1H), 7.17-7.49 (m, 4H), 7.72-7.83 (m, 3H), 8.01 (s, 1H) ppm.

15 **Beispiel 81**

N-[3-Chlor-4-(difluormethoxy)phenyl]-3-(4-chlorphenyl)-4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carbonsäureamid



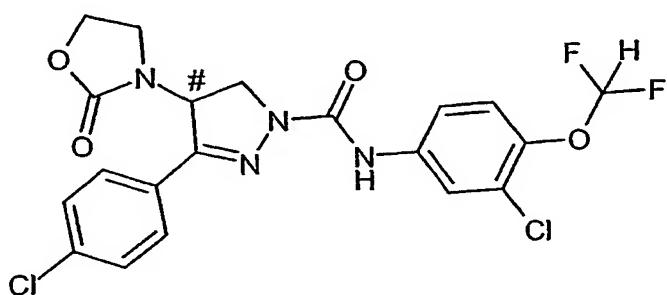
- 74 -

Enantiomerentrennung von Beispiel 80 nach Methode 10 liefert die Titelverbindung als Enantiomer A (>99% ee).

HPLC (Methode 11): $R_t = 2.74$ min.

Beispiel 82

- 5 *N*-[3-Chlor-4-(difluormethoxy)phenyl]-3-(4-chlorphenyl)-4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-1-carbonsäureamid

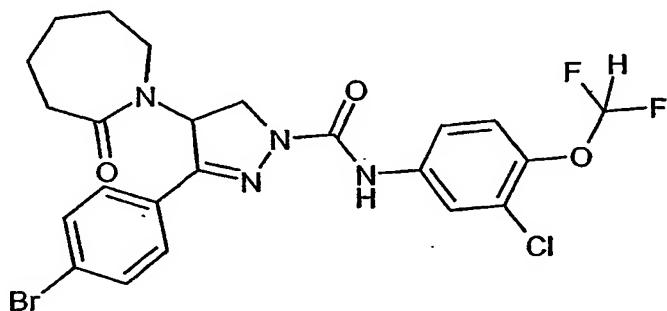


Enantiomerentrennung von Beispiel 80 nach Methode 10 liefert die Titelverbindung als Enantiomer B (96.8% ee).

- 10 HPLC (Methode 11): $R_t = 4.09$ min.

Beispiel 83

- 3-(4-Bromphenyl)-4-(2-oxo-azepan-1-yl)-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-1-carbonsäure-(3-chlor-4-difluormethoxyphenyl)-amid



15

Eine Lösung von 79.4 mg (0.24 mmol) 1-[3-(4-Bromphenyl)-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-4-yl]-azepan-2-on (Beispiel XXI) in 2.0 ml Dichlormethan werden zu 62.2 mg (0.28 mmol) 2-Chlor-1-difluormethoxyphenyl-4-isocyanat gegeben. Es wird 18 h bei RT gerührt. Nach Einengen wird mit

- 75 -

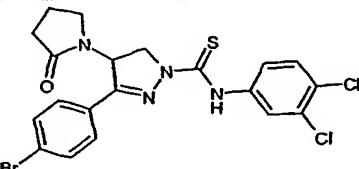
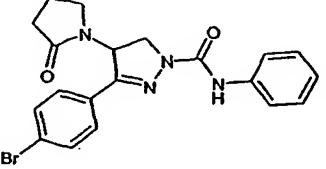
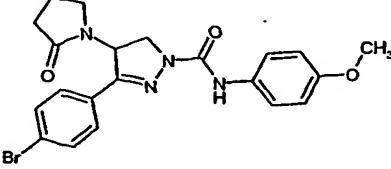
1 ml DMSO und 0.4 ml Methanol warm verrührt, über eine Kieselgel-Kartusche abgesaugt und der verbleibende Rückstand mit Diethylether gewaschen. Man erhält 119.5 mg (91% d. Th.) Produkt.

HPLC (Methode 1): $R_t = 5.21 \text{ min}$

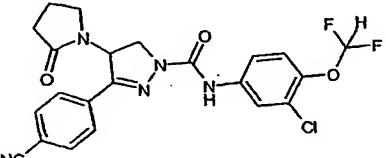
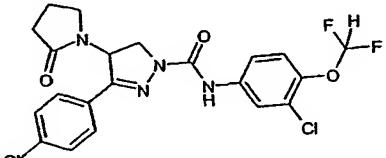
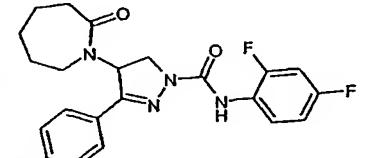
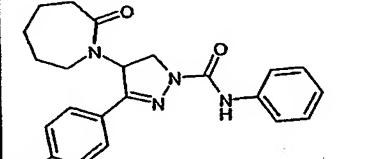
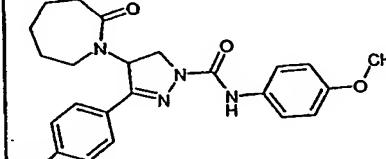
MS [DCI (NH₃)]: m/z = 572 ($M+\text{NH}_4^+$)⁺

5 ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.98\text{-}1.21$ (m, 1H), 1.34-1.81 (m, 5H), 2.55 (dd, 2H), 3.11 (dd, 2H), 4.07 (ddd, 2H), 6.49 (dd, 1H), 6.63 (dd, 1H), 7.21 (dd, 1H), 7.44 (dd, 1H), 7.62 (m, 4H), 7.77 (dd, 1H), 8.01 (s, 1H) ppm.

In Analogie zu Beispiel 83 werden die Verbindungen der Beispiele 84 bis 97 hergestellt.

| Beispiel | Struktur | Ausbeute Rkt-Zeit | R_t [min] (Methode) | Masse |
|----------|---|----------------------|--------------------------|--|
| 84 |  | 80% 18 h | 5.38 (1) | 511 DCI (NH ₃) [M+H] ⁺ |
| 85 |  | 60% 18 h | 4.75 (1) | 444 DCI (NH ₃) [M+NH ₄] ⁺ |
| 86 |  | 52% 18 h | 4.66 (1) | 457 DCI (NH ₃) [M+H] ⁺ |

- 76 -

| Beispiel | Struktur | Ausbeute Rkt-Zeit | R _t [min] (Methode) | Masse |
|----------|---|----------------------|-----------------------------------|-------------------------------------|
| 87 |  | 87% 18 h | 4.66 (1) | 472 ESIpos [M+H] ⁺ |
| 88 |  | 79% 18 h | 4.93 (1) | 483 ESIpos [M+H] ⁺ |
| 89 |  | 62% 18 h | 5.15 (1) | 491 ESIpos [M+H] ⁺ |
| 90 |  | 83% 18 h | 5.01 (1) | 455 ESIpos [M+H] ⁺ |
| 91 |  | 67% 18 h | 4.93 (1) | 485 ESIpos [M+H] ⁺ |

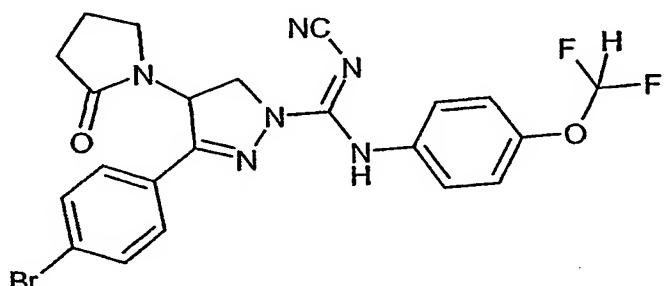
- 77 -

| Beispiel | Struktur | Ausbeute Rkt-Zeit | R _t [min] (Methode) | Masse |
|----------|----------|----------------------|-----------------------------------|--|
| 92 | | 61% 18 h | 4.92 (1) | 500 EI [M] ⁺ |
| 93 | | 45% 18 h | 3.46 (3) | 498 ESIpos [M+H] ⁺ |
| 94 | | 66% 18 h | 4.79 (1) | 467 ESIpos [M+H] ⁺ |
| 95 | | 73% 24 h | 5.19 (1) | 574 DCI (NH ₃) [M+NH ₄] ⁺ |
| 96 | | 80% 24 h | 4.35 (6) | 596 DCI (NH ₃) [M+NH ₄] ⁺ |

| Beispiel | Struktur | Ausbeute Rkt-Zeit | R _t [min] (Methode) | Masse |
|----------|----------|----------------------|-----------------------------------|--|
| 97 | | 85% 24 h | 5.18 (6) | 546 DCI (NH ₃) [M+NH ₄] ⁺ |

Beispiel 98

3-(4-Bromphenyl)-N-cyano-N'-(4-difluormethoxyphenyl)-4-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-4,5-dihydro-pyrazol-1-carboxamidin



5

Eine Suspension von 150 mg (0.33 mmol) 3-(4-Bromphenyl)-N-cyano-4-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-4,5-dihydro-pyrazol-1-phenylimidat (Beispiel XXII) und 105 mg (0.66 mmol) 4-Difluormethoxyphenylamin in 2 ml Ethanol wird 3 d unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen wird der erhaltene Niederschlag abgesaugt und mit etwas Diethylether gewaschen. Es wird über eine präparative HPLC (Grom-Sil RP18-Säule; Laufmittel: Wasser/0.3%Ameisensäure-Acetonitril Gradient: 90:10 > 10:90) vorgereinigt. Die Produktfraktionen werden vereinigt und mittels nochmaliger präparativer HPLC (Grom-Sil RP18-Säule; Laufmittel: Wasser-Acetonitril Gradient: 90:10 > 10:90) feingereinigt. Man erhält 19 mg (11% d. Th.) des gewünschten Produktes.

HPLC (Methode 1): R_t = 4.61 min

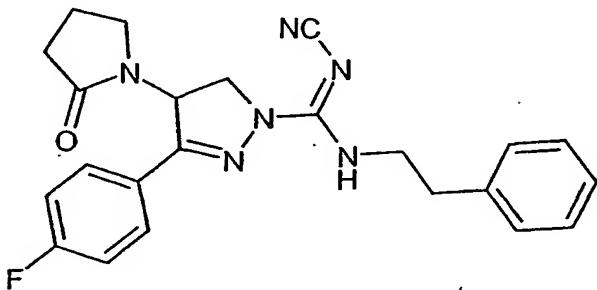
15 MS [DCI (NH₃)]: m/z = 517 (M+H)⁺

- 79 -

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.83-2.20 (m, 2H), 2.24-2.57 (m, 2H), 2.94 (ddd, 1H), 3.40 (ddd, 1H), 4.33 (dd, 1H), 4.53 (dd, 1H), 6.25 (dd, 1H), 6.53 (t, 1H), 7.16 (d, 2H), 7.44 (d, 2H) 7.53-7.72 (m, 4H), 8.06 (s, 1H) ppm.

Beispiel 99

- 5 *N*-Cyano-3-(4-fluorphenyl)-4-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-*N*-(2-phenylethyl)-4,5-dihydro-pyrazol-1-carboxamidin



Eine Suspension von 60 mg (0.15 mmol) 3-(4-Fluorphenyl)-*N*-cyano-4-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-4,5-dihydro-pyrazol-1-phenylimidat (Beispiel XXIII) und 37 mg (0.31 mmol) (2-Phenylethyl)amin in 2 ml Ethanol wird 3 d unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen wird vom Lösungsmittel befreit und der erhaltene Niederschlag mit 2 ml Diethylether verrührt. Man erhält 61 mg (95% d. Th.) des gewünschten Produktes.

HPLC (Methode 1): R_t = 4.46 min

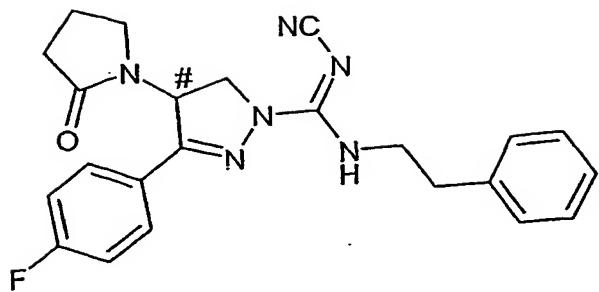
MS (ESIpos): m/z = 419 (M+H)⁺

- 15 ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.79-2.11 (m, 2H), 2.22-2.49 (m, 2H), 2.85 (ddd, 1H), 2.93-3.02 (m, 2H), 3.32 (ddd, 1H), 3.85 (q, 2H), 4.15 (dd, 1H), 4.40 (dd, 1H), 6.13 (dd, 1H), 6.39 (t, 1H), 7.06-7.15 (m, 2H), 7.25-7.39 (m, 5H) 7.63-7.70 (m, 2H) ppm.

Beispiel 100

- 20 *N*-Cyano-3-(4-fluorphenyl)-4-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-*N*-(2-phenylethyl)-4,5-dihydro-pyrazol-1-carboxamidin

- 80 -

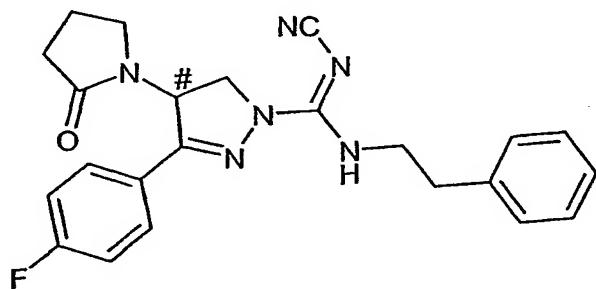


Enantiomerentrennung von Beispiel 99 nach Methode 12 liefert die Titelverbindung als Enantiomer A (99.3% ee).

HPLC (Methode 12): $R_t = 7.39$ min.

5 Beispiel 101

N-Cyano-3-(4-fluorophenyl)-4-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-*N*-(2-phenylethyl)-4,5-dihydro-pyrazol-1-carboxamidin

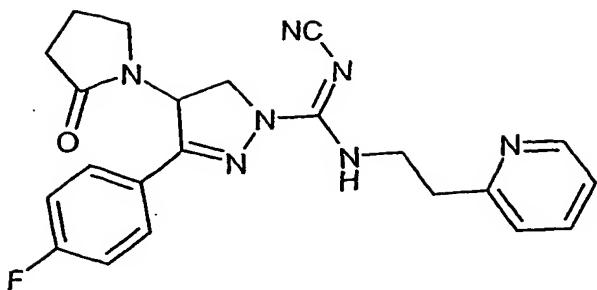


Enantiomerentrennung von Beispiel 99 nach Methode 12 liefert die Titelverbindung als
10 Enantiomer B (99.5% ee).

HPLC (Methode 12): $R_t = 10.46$ min.

Beispiel 102

N-Cyano-3-(4-fluorophenyl)-4-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-*N*-(2-pyridin-2-ylethyl)-4,5-dihydro-pyrazol-1-carboxamidin



Eine Suspension von 40 mg (0.10 mmol) 3-(4-Fluorphenyl)-N-cyano-4-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-4,5-dihydro-pyrazol-1-phenylimidat (Beispiel XXIII) und 25 mg (0.20 mmol) (2-Pyridin-2-ylethyl)amin in 1.5 ml Ethanol wird 1 d unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen wird vom
5 Lösungsmittel befreit und der erhaltene Niederschlag in 1 ml Diethylether und 0.5 ml Ethanol aufgenommen. Nach Kieselgel-Chromatographie (Laufmittel Dichlormethan/Ethanol 40:1) erhält man 13 mg (31% d. Th.) des gewünschten Produktes.

HPLC (Methode 1): $R_t = 3.62$ min

MS (ESIpos): $m/z = 420$ ($M+H$)⁺

10 ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.79\text{-}2.11$ (m, 2H), 2.22-2.49 (m, 2H), 2.85 (ddd, 1H), 2.93-3.00 (m, 2H), 3.31 (ddd, 1H), 3.85 (q, 2H), 4.15 (dd, 1H), 4.40 (dd, 1H), 6.13 (dd, 1H), 6.39 (t, 1H), 7.06-7.15 (m, 2H), 7.25-7.39 (m, 4H) 7.63-7.70 (m, 2H) ppm.

In Analogie zu Beispiel 98 werden die Verbindungen der Beispiele 103 bis 118 hergestellt.

| Beispiel | Struktur | Ausbeute Rkt-Zeit | R_t [min] (Methode) | Masse |
|----------|----------|----------------------|--------------------------|---|
| 103 | | 67% 3 d | 4.58 (1) | 515 DCI (NH ₄) [M+H] ⁺ |

- 82 -

| Beispiel | Struktur | Ausbeute Rkt-Zeit | R _t [min] (Methode) | Masse |
|----------|----------|----------------------|-----------------------------------|---|
| 104 | | 63% 3 d | 4.43 (1) | 451 DCI (NH ₄) [M+H] ⁺ |
| 105 | | 83% 3 d | 4.56 (1) | 465 ESIpos [M+H] ⁺ |
| 106 | | 66% 3 d | 4.56 (1) | 480 ESIpos [M+H] ⁺ |
| 107 | | 60% 3 d | 4.71 (1) | 479 ESIpos [M+H] ⁺ |
| 108 | | 38% 1 d | 3.72 (1) | 446 ESIpos [M+H] ⁺ |

- 83 -

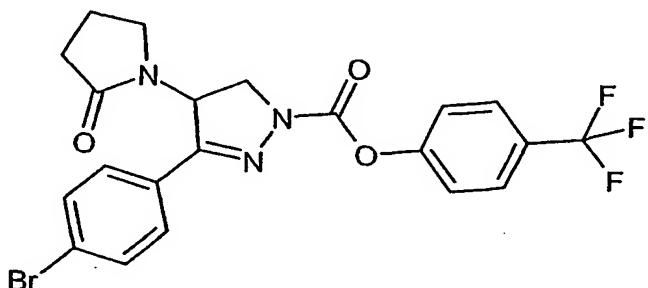
| Beispiel | Struktur | Ausbeute Rkt-Zeit | R _t [min] (Methode) | Masse |
|----------|----------|----------------------|-----------------------------------|---|
| 109 | | 85% 1 d | 3.81 (1) | 472 ESIpos [M+H] ⁺ |
| 110 | | 75% 1 d | 3.87 (1) | 486 ESIpos [M+H] ⁺ |
| 111 | | 59% 3 d | 4.36 (1) | 455 ESIpos [M+H] ⁺ |
| 112 | | 73% 1 d | 3.74 (1) | 488 DCI (NH ₄) [M+H] ⁺ |
| 113 | | 54% 1 d | 3.84 (1) | 476 DCI (NH ₄) [M+H] ⁺ |

- 84 -

| Beispiel | Struktur | Ausbeute Rkt-Zeit | R _t [min] (Methode) | Masse |
|----------|----------|----------------------|-----------------------------------|---|
| 114 | | 20% 3 d | 4.38 (1) | 457 DCI (NH ₄) [M+H] ⁺ |
| 115 | | 11% 3 d | 4.54 (1) | 471 ESIpos [M+H] ⁺ |
| 116 | | 70% 1 d | 3.59 (1) | 420 ESIpos [M+H] ⁺ |
| 117 | | 31% 1 d | 3.65 (1) | 420 ESIpos [M+H] ⁺ |
| 118 | | 32% 3 d | 3.71 (1) | 426 ESIpos [M+H] ⁺ |

Beispiel 119

3-(4-Bromphenyl)-4-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-4,5-dihydropyrazol-1-(4-trifluormethylphenyl)-carbonsäureester



5

Eine Lösung von 77 mg (0.25 mmol) 1-[3-(4-Bromphenyl)-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-4-yl]-pyrrolidin-2-on (Beispiel XII) in Dichlormethan wird bei RT mit 0.04 ml (0.30 mmol) TEA und 67.4 mg (0.30 mmol) Chlorameisensäure-4-triflourmethylphenylester versetzt. Nach 2 h wird im Vakuum von Lösungsmittel befreit und das Rohprodukt über präparative HPLC (Grom-Sil RP18-Säule; 10 Laufmittel: Wasser/0.3% Ameisensäure-Acetonitril Gradient: 70:30 → 10:90) gereinigt. Man erhält 65.6 mg (53% d. Th.) des gewünschten Produktes.

HPLC (Methode 1): $R_t = 4.94$ min

MS [DCI (NH₃)]: m/z = 513 ($M+NH_4$)⁺

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.83-2.12 (m, 2H), 2.27-2.51 (m, 2H), 2.98 (ddd, 1H), 3.35 (ddd, 1H), 3.98-4.10 (m, 1H), 4.15-4.29 (m, 1H), 6.15 (dd, 1H), 7.37 (d, 2H), 7.51-7.59 (m, 2H), 7.64-7.74 (m, 4H) ppm.

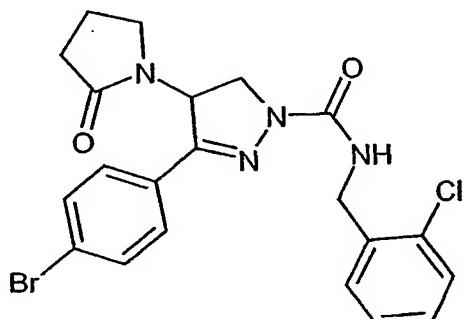
In Analogie zu Beispiel 119 wird Beispiel 120 hergestellt.

| Beispiel | Struktur | Ausbeute | R_t [min] (Methode) | Masse DCI (NH ₃) |
|----------|----------|----------|--------------------------|--|
| 120 | | 76% | 4.82 (1) | 479 [M+NH ₄] ⁺ |

- 86 -

Beispiel 121

3-(4-Bromphenyl)-4-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-4,5-dihydro-pyrazol-1-(2-chlorbenzyl)-carbonsäureamid



5

Eine Mischung von 50 mg (0.16 mmol) 1-[3-(4-Bromphenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-4-yl]-pyrrolidin-2-on (Beispiel XII) und 32.3 mg (0.19 mmol) 2-Chlorbenzylisocyanat in 2 ml Dichlormethan werden 18 h bei RT gerührt. Nach Einengen liefert präparative HPLC (Grom-Sil RP18; Laufmittel Acetonitril-Wasser/0.3% Ameisensäure Gradient 10:90 -> 90:10) 29.1 mg (37%
10 d. Th.) des Produktes.

HPLC (Methode 1): $R_t = 4.85 \text{ min}$

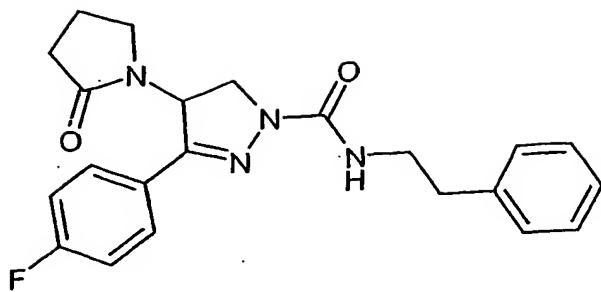
MS (ESIpos): $m/z = 475 (\text{M}+\text{H})^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.80-2.05$ (m, 2H), 2.36 (m, 2H), 2.89 (dt, 1H), 3.29 (dt, 1H), 3.98 (dd, 1H), 4.04 (dd, 1H), 4.62 (d, 2H), 6.04 (dd, 1H), 6.52 (t, 1H), 7.22-7.29 (m, 2H), 7.36-7.48
15 (m, 2H), 7.52 (d, 2H), 7.59 (d, 2H) ppm.

Beispiel 122

3-(4-Fluorphenyl)-4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-N-(2-phenylethyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carbonsäureamid

- 87 -



Eine Lösung von 60 mg (0.24 mmol) 1-[3-(4-Fluorophenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-4-yl]-pyrrolidin-2-on (Beispiel XIII) in 2 ml Dichlormethan wird zu 43 mg (0.29 mmol) (2-Isocyanatoethyl)benzol gegeben und es wird 18 h bei RT gerührt. Nach Einengen liefert
 5 präparative HPLC (Grom-Sil RP18; Laufmittel Acetonitril-Wasser/0.3% Ameisensäure Gradient 10:90 -> 90:10) 42 mg (44% d. Th.) des Produktes.

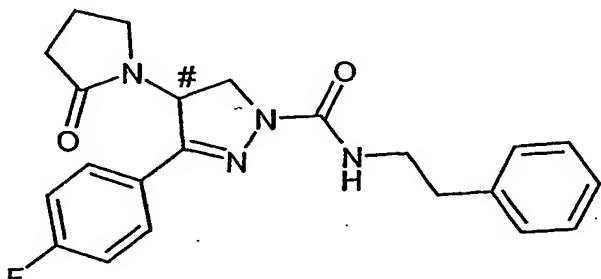
HPLC (Methode 1): $R_t = 4.48$ min

MS (ESIpos): $m/z = 395$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.78\text{-}2.08$ (m, 2H), 2.34 (m, 2H), 2.83-2.95 (m, 3H), 3.28 (ddd, 1H), 3.60 (m, 2H), 3.91-4.06 (m, 2H), 6.02 (dd, 1H), 6.09 (t, 1H), 7.04-7.12 (m, 2H), 7.21-7.28 (m, 3H), 7.30-7.35 (m, 2H), 7.63-7.72 (m, 2H) ppm.

Beispiel 123

3-(4-Fluorophenyl)-4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-N-(2-phenylethyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carbonsäureamid



15

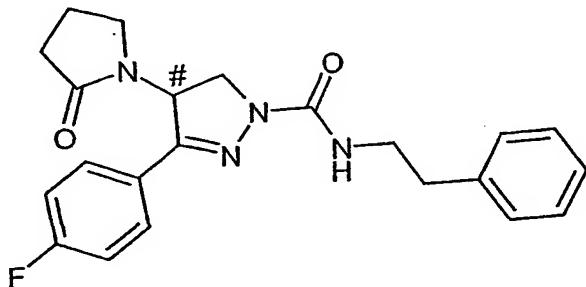
Enantiomerentrennung von Beispiel 122 nach Methode 12 liefert die Titelverbindung als Enantiomer A (99.6% ee).

HPLC (Methode 12): $R_t = 6.51$ min.

- 88 -

Beispiel 124

3-(4-Fluorphenyl)-4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-N-(2-phenylethyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carbonsäureamid

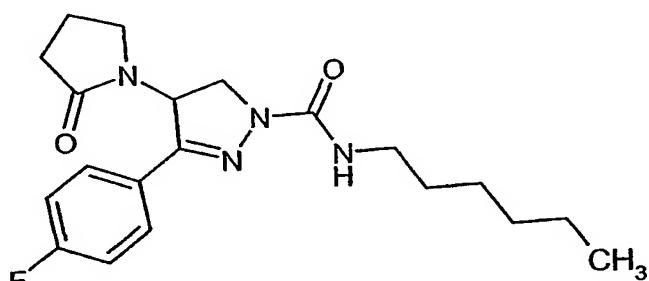


- 5 Enantiomerentrennung von Beispiel 122 nach Methode 12 liefert die Titelverbindung als Enantiomer B (99.5% ee).

HPLC (Methode 12): $R_t = 12.30$ min.

Beispiel 125

3-(4-Fluorphenyl)-N-hexyl-4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carbonsäure-amid



10

- Eine Lösung von 50 mg (0.20 mmol) 1-[3-(4-Fluorphenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-4-yl]-pyrrolidin-2-on (Beispiel XIII) in 2 ml Dichlormethan wird zu 31 mg (0.24 mmol) Hexylisocyanat gegeben und es wird 18 h bei RT gerührt. Nach Einengen liefert préparative HPLC (Grom-Sil RP18; Laufmittel Acetonitril-Wasser/0.3% Ameisensäure Gradient 10:90 -> 90:10) 31 mg (39% d. Th.) des Produktes.

HPLC (Methode 3): $R_t = 2.55$ min

MS (ESIpos): $m/z = 375$ ($M+H$)⁺

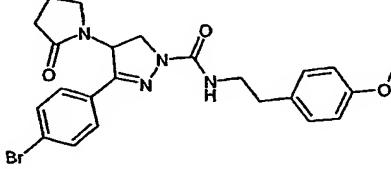
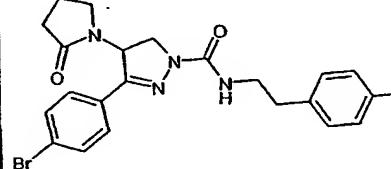
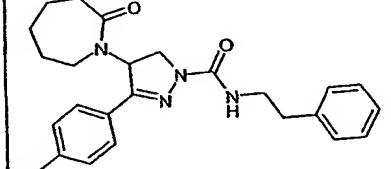
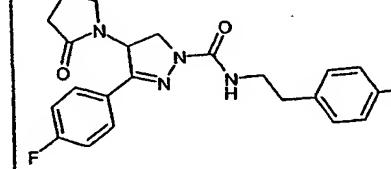
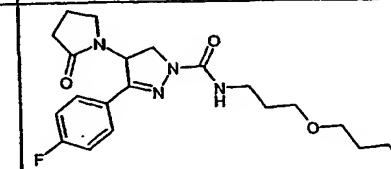
- 89 -

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 0.91 (t, 3H), 1.20-1.46 (m, 6H), 1.51-1.68 (m, 2H), 1.73-2.08 (m, 2H), 2.37 (m, 2H), 2.90 (ddd, 1H), 3.22-3.39 (m, 3H), 3.91-4.06 (m, 2H), 5.93-6.09 (m, 2H), 7.02-7.15 (m, 2H), 7.66-7.78 (m, 2H) ppm.

In Analogie zu Beispiel 122 werden die Verbindungen der Beispiele 126 bis 137 hergestellt.

| Beispiel | Struktur | Ausbeute | R _t [min] (Methode) | Masse |
|----------|----------|----------|-----------------------------------|---|
| 126 | | 55% | 4.63 (1) | 458 DCI(NH ₃) [M+NH ₄] ⁺ |
| 127 | | 35% | 4.68 (1) | 459 ESIpos [M+H] ⁺ |
| 128 | | 30% | 4.85 (1) | 492 DCI(NH ₃) [M+NH ₄] ⁺ |
| 129 | | 24% | 4.79 (1) | 509 ESIpos [M+H] ⁺ |

- 90 -

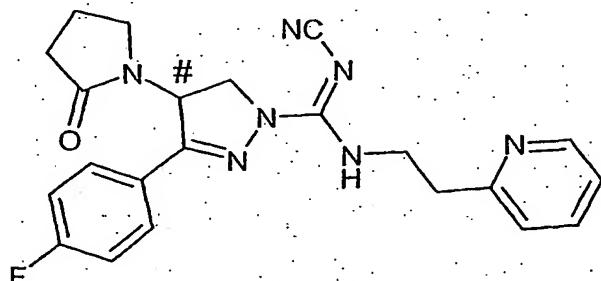
| Beispiel | Struktur | Ausbente | R _t [min] (Methode) | Masse |
|----------|---|----------|-----------------------------------|-------------------------------------|
| 130 |  | 50% | 3.20 (3) | 487 ESIpos [M+H] ⁺ |
| 131 |  | 54% | 3.47 (3) | 485 ESIpos [M+H] ⁺ |
| 132 |  | 44% | 3.41 (3) | 491 ESIpos [M+H] ⁺ |
| 133 |  | 61% | 4.67 (1) | 429 ESIpos [M+H] ⁺ |
| 134 |  | 32% | 3.41 (3) | 491 ESIpos [M+H] ⁺ |

- 91 -

| Beispiel | Struktur | Ausbeute | R _t [min] (Methode) | Masse |
|----------|----------|----------|-----------------------------------|-------------------------------------|
| 135 | | 40% | 2.14 (3) | 391 ESIpos [M+H] ⁺ |
| 136 | | 39% | 2.10 (3) | 405 ESIpos [M+H] ⁺ |
| 137 | | 37% | 2.23 (3) | 419 ESIpos [M+H] ⁺ |

Beispiel 138

N'-Cyano-3-(4-fluorophenyl)-4-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-N-(2-pyridin-2-ylethyl)-4,5-dihydro-pyrazol-1-carboxamidin



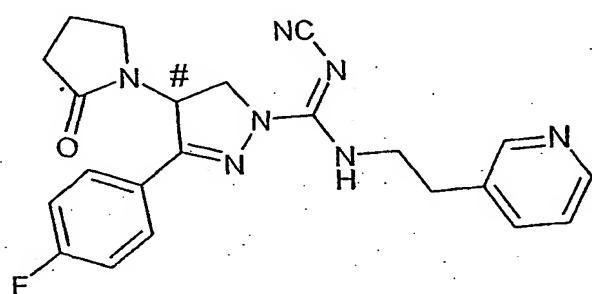
- 92 -

Enantiomerentrennung von Beispiel 102 nach Methode 19 liefert die Titelverbindung als Enantiomer 2 (99.3% ee).

HPLC (Methode 19): $R_t = 21.97$ min. (zweite Fraktion)

Beispiel 139

- 5 *N*-Cyano-3-(4-fluorphenyl)-4-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-*N*-(2-pyridin-3-ylethyl)-4,5-dihydro-pyrazol-1-carboxamidin

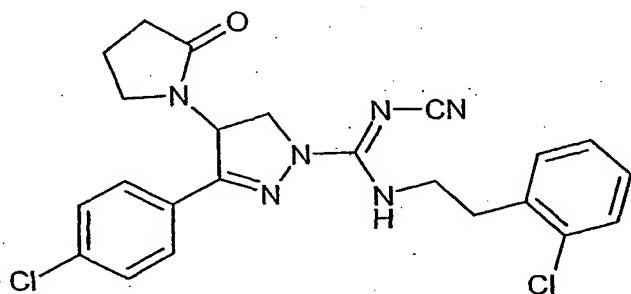


Enantiomerentrennung von Beispiel 117 nach Methode 20 liefert die Titelverbindung als Enantiomer 2 (100% ee).

- 10 HPLC (Methode 20): $R_t = 21.23$ min. (zweite Fraktion)

Beispiel 140

3-(4-Chlorphenyl)-*N*-[2-(2-chlorphenyl)ethyl]-*N*'-cyano-4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-1-carboximidamid



- 15 0.1 g (0.245 mmol) Phenyl-3-(4-chlorphenyl)-*N*-cyano-4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-1-carboximidoat und 0.076 g (0.49 mmol) 2-(2-Chlorphenyl)-ethylamin werden in 3 ml Ethanol gelöst und über Nacht zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird die Reaktionsmischung mit dem gleichen Volumen Wasser versetzt, wobei das Produkt als

- 93 -

Feststoff auskristallisiert. Man saugt das Produkt ab und wäscht mehrfach mit Diethylether. Nach Trocknen im Hochvakuum werden 0.082 g (71% d. Th.) des Produktes erhalten.

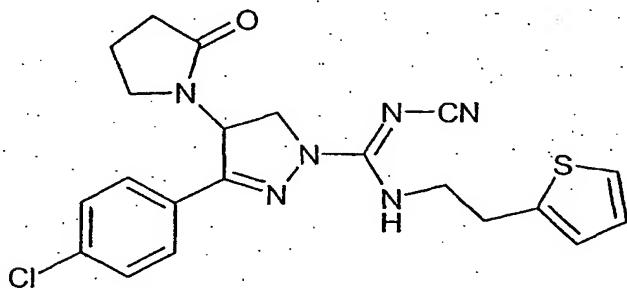
LC-MS (Methode 13): $R_t = 2.6$ min.

MS (ESI pos): $m/z = 469$ ($M+H$)⁺

5 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1.81$ (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 2.21 (m, 2H), 2.75 (m, 1H), 3.02 (t, 2H), 3.25 (m, 1H), 3.64 (m, 2H), 4.24 (m, 2H), 6.03 (dd, 1H), 7.29 (m, 2H), 7.41 (m, 2H), 7.59 (d, 2H), 7.80 (d, 2H), 8.09 (t, 1H).

Beispiel 141

10 3-(4-Chlorphenyl)-N'-cyano-4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-N-[2-(2-thienyl)ethyl]-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carboximidamid



15 0.1 g (0.245 mmol) Phenyl-3-(4-chlorophenyl)-N'-cyano-4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carboximidoat und 0.062 g (0.49 mmol) 2-(2-Thienyl)ethanamin werden in 3 ml Ethanol gelöst und über Nacht zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird die Reaktionsmischung mit dem gleichen Volumen Wasser versetzt, wobei das Produkt als Feststoff auskristallisiert. Man saugt das Produkt ab und wäscht mehrfach mit Diethylether. Nach Trocknen im Hochvakuum werden 0.081 g (75% d. Th.) des Produktes erhalten.

LC-MS (Methode 13): $R_t = 2.43$ min.

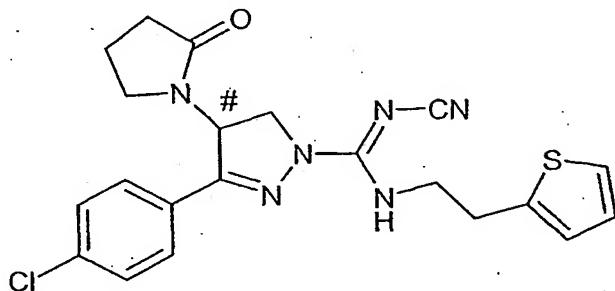
MS (ESI pos): $m/z = 441$ ($M+H$)⁺

20 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1.78$ (m, 1H), 1.92 (m, 1H), 2.19 (m, 2H), 2.76 (m, 1H), 3.10 (t, 2H), 3.28 (m, 1H), 3.61 (m, 2H), 4.20 (m, 2H), 6.04 (dd, 1H), 6.95 (m, 2H), 7.35 (dd, 1H), 7.59 (d, 2H), 7.76 (d, 2H), 8.10 (t, 1H).

- 94 -

Beispiel 142

3-(4-Chlorphenyl)-N'-cyano-4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-N-[2-(2-thienyl)ethyl]-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carboximidamid

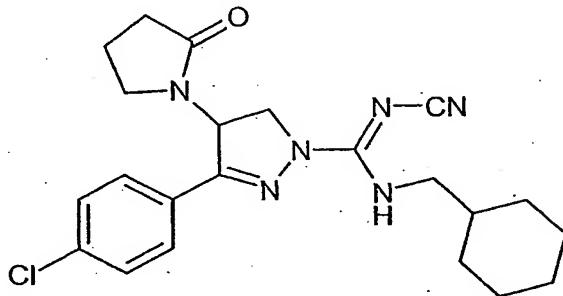


- 5 Enantiomerentrennung von Beispiel 141 nach Methode 18 liefert die Titelverbindung als Enantiomer 2 (99.2% ee).

HPLC (Methode 18): $R_t = 10.83$ min. (zweite Fraktion)

Beispiel 143

- 3-(4-Chlorphenyl)-N'-cyano-N-(cyclohexylmethyl)-4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carboximidamid



- 0.1 g (0.245 mmol) Phenyl-3-(4-chlorphenyl)-N-cyano-4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carboximidoat und 0.055 g (0.49 mmol) 1-Cyclohexylmethanamin werden in 3 ml Ethanol gelöst und über Nacht zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird 15 die Reaktionsmischung mit dem gleichen Volumen Wasser versetzt, wobei das Produkt als Feststoff auskristallisiert. Man saugt das Produkt ab und wäscht mehrfach mit Diethylether. Nach Trocknen im Hochvakuum werden 0.057 g (60% d. Th.) des Produktes erhalten.

LC-MS (Methode 13): $R_t = 2.68$ min.

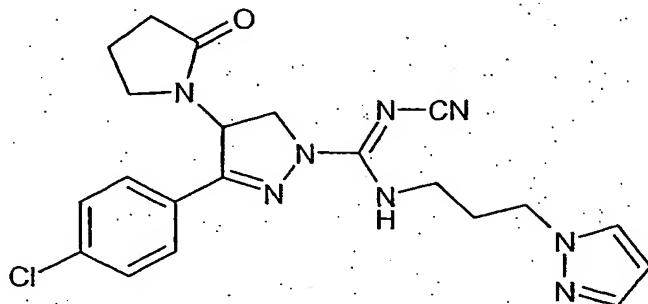
MS (ESI pos): $m/z = 427$ ($M+H$)⁺

- 95 -

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 0.93 (m, 2H), 1.17 (m, 3H), 1.68 (m, 7H), 1.91 (m, 1H), 2.22 (m, 2H), 2.76 (m, 1H), 3.27 (m, 3H), 4.20 (m, 2H), 6.01 (dd, 1H), 7.57 (d, 2H), 7.77 (d, 2H), 7.95 (t, 1H).

Beispiel 144

- 5 3-(4-Chlorphenyl)-N'-cyano-4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-N-[3-(1H-pyrazol-1-yl)propyl]-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carboximidamid



10 0.1 g (0.245 mmol) Phenyl-3-(4-chlorphenyl)-N-cyano-4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carboximidoat und 0.062 g (0.49 mmol) 3-(1H-Pyrazol-1-yl)propan-1-amin werden in 3 ml Ethanol gelöst und über Nacht zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird die Reaktionsmischung mit dem gleichen Volumen Wasser versetzt, wobei das Produkt als Feststoff auskristallisiert. Man saugt das Produkt ab und wäscht mehrfach mit Diethylether. Nach Trocknen im Hochvakuum werden 0.071 g (66% d. Th.) des Produktes erhalten.

LC-MS (Methode 13): R_t = 2.01 min.

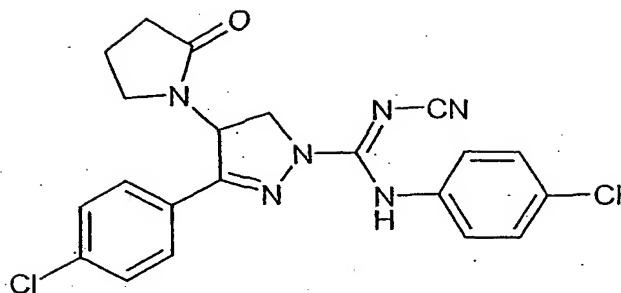
- 15 MS (ESI pos): m/z = 439 (M+H)⁺

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.95 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 2.06 (m, 2H), 2.21 (m, 2H), 2.77 (m, 1H), 3.3 (m, 3H), 4.22 (m, 4H), 6.03 (m, 1H), 6.23 (t, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.58 (d, 2H), 7.75 (d, 1H), 7.80 (d, 2H), 7.99 (t, 1H).

Beispiel 145

- 20 N,3-Bis(4-chlorphenyl)-N'-cyano-4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carboximidamid

- 96 -



0.1 g (0.245 mmol) Phenyl-3-(4-chlorophenyl)-N-cyano-4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carboximidoat und 0.062 g (0.49 mmol) 4-Chloranilin werden in 3 ml Ethanol gelöst und sechs Tage zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird die Reaktionsmischung mit dem gleichen Volumen Wasser versetzt, wobei das Produkt als Feststoff auskristallisiert. Man saugt das Produkt ab und wäscht mehrfach mit Diethylether. Nach Trocknen im Hochvakuum werden 0.039 g (36% d. Th.) des Produktes erhalten.

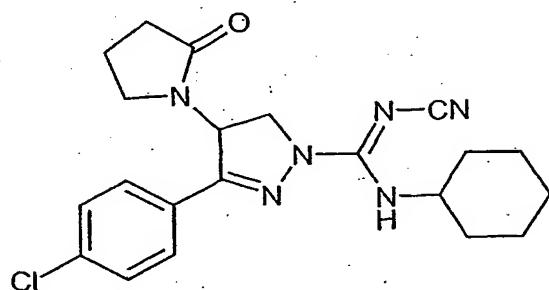
LC-MS (Methode 14): $R_t = 2.27 \text{ min.}$

MS (ESI pos): $m/z = 441 (\text{M}+\text{H})^+$

¹⁰ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 1.80$ (m, 1H), 1.90 (m, 1H), 2.22 (m, 2H), 2.81 (m, 1H), 3.39 (m, 1H), 4.29 (m, 2H), 6.08 (dd, 1H), 7.42 (dd, 4 H), 7.59 (d, 2H), 7.79 (d, 2H), 9.82 (s, 1H).

Beispiel 146

3-(4-Chlorphenyl)-N'-cyano-N-cyclohexyl-4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carboximidamid



15

0.1 g (0.245 mmol) Phenyl-3-(4-chlorophenyl)-N-cyano-4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carboximidoat und 0.048 g (0.49 mmol) Cyclohexylamin werden in 3 ml Ethanol gelöst und über Nacht zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird die Reaktionsmischung mit dem gleichen Volumen Wasser versetzt, wobei das Produkt als Feststoff aus-

- 97 -

kristallisiert. Man saugt das Produkt ab und wäscht mehrfach mit Diethylether. Nach Trocknen im Hochvakuum werden 0.080 g (79% d. Th.) des Produktes erhalten.

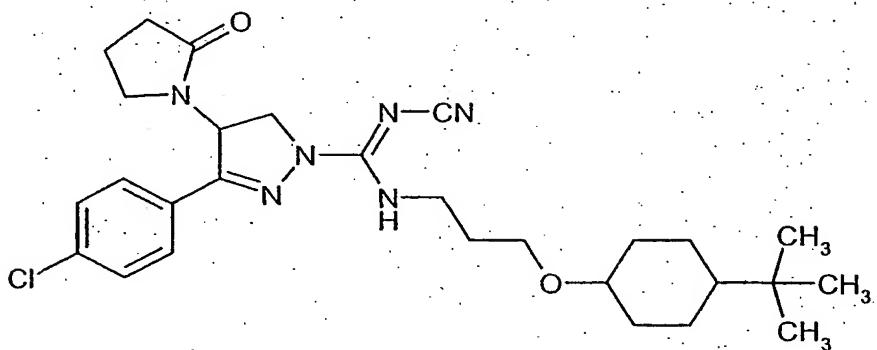
LC-MS (Methode 13): $R_t = 2.49$ min.

MS (ESI pos): m/z = 413 ($M+H$)⁺

5 ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1.12$ (m, 1H), 1.29 (m, 2H), 1.41 (m, 2H), 1.15 (d, 1H), 1.74
(m, 3H), 1.87 (m, 3H), 2.23 (m, 2H), 2.76 (m, 1H), 3.31 (m, 1H), 3.88 (m, 1H), 4.20 (m, 2H), 6.02
(dd, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.56 (d, 2H), 7.79 (d, 2H).

Beispiel 147

10 N-{3-[(4-*tert*-Butylcyclohexyl)oxy]propyl}-3-(4-chlorphenyl)-N-cyano-4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-
4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carboximidamid



15 0.1 g (0.245 mmol) Phenyl-3-(4-chlorphenyl)-N-cyano-4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carboximidoat und 0.261 g (1.22 mmol) 3-[(4-*tert*-Butylcyclohexyl)oxy]propan-1-amin werden in 3 ml Ethanol gelöst und über Nacht zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Produkt mittels präparativer HPLC gereinigt. Es werden 0.12 g (93% d. Th.) des Produktes erhalten.

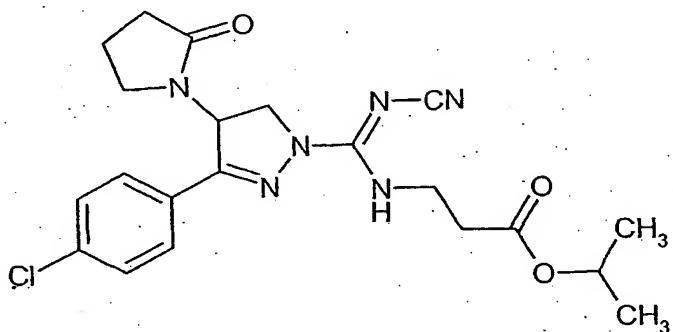
LC-MS (Methode 13): $R_t = 3.16$ min.

MS (ESI pos): m/z = 527 ($M+H$)⁺

20 ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 0.80$ (s, 9H), 1.00 (m, 4H), 1.75 (m, 6H), 1.88 (m, 2H), 1.98
(m, 2H), 2.22 (m, 2H), 2.76 (m, 1H), 3.10 (m, 1H), 3.47 (m, 4H), 4.20 (m, 2H), 6.02 (dd, 1H), 7.56
(d, 2H), 7.87 (d, 2H), 7.87 (t, 1H).

Beispiel 148

Isopropyl-[*(E*)-[3-(4-chlorphenyl)-4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-1-yl](cyanoimino)methyl]-betaalaninat



5 0.1 g (0.245 mmol) Phenyl-3-(4-chlorphenyl)-*N*-cyano-4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-1-carboximidooat und 0.064 g (0.49 mmol) Isopropyl-beta-alaninat werden in 3 ml Ethanol gelöst und über Nacht zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Produkt mittels präparativer HPLC gereinigt. Es werden 0.1 g (92% d. Th.) des Produktes erhalten.

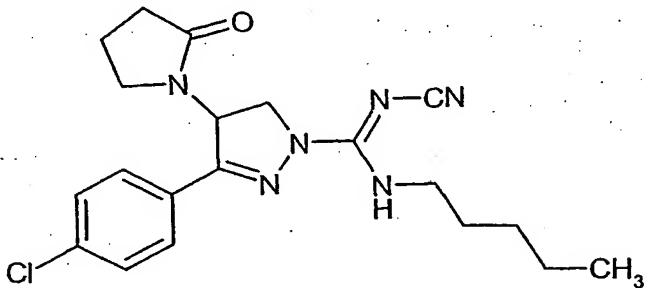
10 LC-MS (Methode 14): $R_t = 2.08 \text{ min.}$

MS (ESI pos): $m/z = 445 (\text{M}+\text{H})^+$

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 1.19$ (d, 6H), 1.77 (m, 1H), 1.91 (m, 1H), 2.23 (m, 2H), 2.59 (t, 2H), 2.76 (m, 1H), 3.26 (m, 1H), 3.61 (m, 2H), 4.23 (m, 2H), 4.91 (m, 1H), 6.04 (dd, 1H), 7.58 (d, 2H), 7.75 (d, 2H), 7.92 (t, 1H).

15 **Beispiel 149**

3-(4-Chlorphenyl)-*N*-cyano-4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-*N*-pentyl-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-1-carboximidamid



- 99 -

- 0.1 g (0.245 mmol) Phenyl-3-(4-chlorphenyl)-N-cyano-4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carboximidoat und 0.042 g (0.49 mmol) *n*-Pentylamin werden in 3 ml Ethanol gelöst und über Nacht zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Produkt mittels präparativer HPLC gereinigt. Es werden 0.086 g (87% d. Th.) des Produktes erhalten.

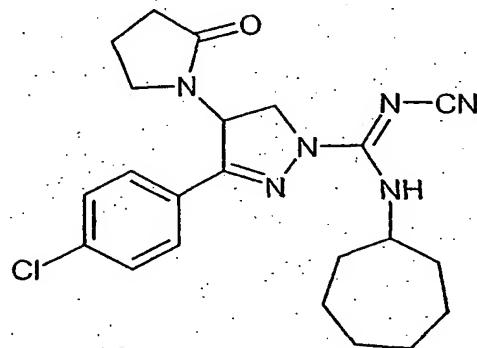
LC-MS (Methode 14): $R_t = 2.4$ min.

MS (ESI pos): $m/z = 401$ ($M+H$)⁺

- ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 0.88$ (t, 3H), 1.30 (m, 4H), 1.57 (m, 2H), 1.77 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 2.22 (m, 2H), 2.76 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.38 (m, 2H), 4.19 (m, 2H), 6.01 (dd, 1H), 7.57 (d, 2H), 7.77 (d, 2H), 7.95 (t, 1H).

Beispiel 150

3-(4-Chlorphenyl)-N'-cyano-N-cycloheptyl-4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carboximidamid



- 0.1 g (0.245 mmol) Phenyl-3-(4-chlorphenyl)-N-cyano-4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carboximidoat und 0.055 g (0.49 mmol) Heptylamin werden in 3 ml Ethanol gelöst und über Nacht zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird die Reaktionsmischung mit dem gleichen Volumen Wasser versetzt, wobei das Produkt als Feststoff auskristallisiert. Man saugt das Produkt ab und wäscht mehrfach mit Diethylether. Nach Trocknen im Hochvakuum werden 0.09 g (85% d. Th.) des Produktes erhalten.

LC-MS (Methode 14): $R_t = 2.55$ min.

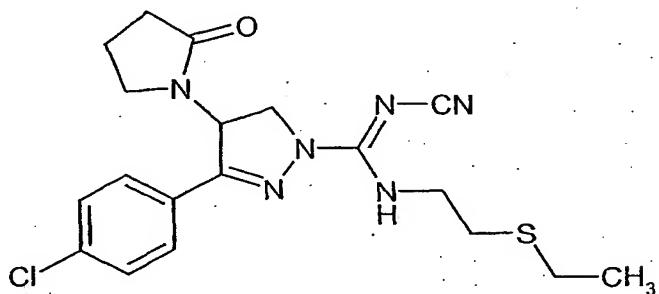
MS (ESI pos): $m/z = 427$ ($M+H$)⁺

- 100 -

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.51-1.66 (m, 11H), 1.89 (m, 3H), 2.26 (m, 2H), 2.77 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 4.07 (m, 1H), 4.20 (m, 2H), 6.01 (dd, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.56 (d, 2H), 7.79 (d, 2H).

Beispiel 151

- 5 3-(4-Chlorphenyl)-N'-cyano-N-[2-(ethylthio)ethyl]-4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carboximidamid



10 0.1 g (0.245 mmol) Phenyl-3-(4-chlorphenyl)-N-cyano-4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carboximidoat und 0.069 g (0.49 mmol) 2-(Ethylmercapto)-ethylamin-Hydrochlorid werden in 3 ml Ethanol gelöst und über Nacht zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird die Reaktionsmischung mit dem gleichen Volumen Wasser versetzt, wobei das Produkt als Feststoff auskristallisiert. Man saugt das Produkt ab und wäscht mehrfach mit Diethylether. Nach Trocknen im Hochvakuum werden 0.077 g (74% d. Th.) des Produktes erhalten.

- 15 LC-MS (Methode 14): R_t = 2.18 min,

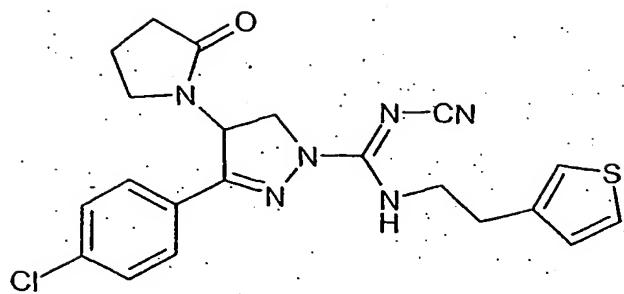
MS (ESI pos): m/z = 419 (M+H)⁺

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.20 (t, 3H), 1.75 (m, 1H), 1.91 (m, 1H), 2.22 (m, 2H), 2.56 (q, 2H), 2.71 (m, 3H), 3.29 (m, 1H), 3.54 (m, 2H), 4.23 (m, 2H), 6.04 (dd, 1H), 7.58 (d, 2H), 7.77 (d, 2H), 8.08 (t, 1H).

20 **Beispiel 152**

- 3-(4-Chlorphenyl)-N'-cyano-4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-N-[2-(3-thienyl)ethyl]-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carboximidamid

- 101 -



0.1 g (0.245 mmol) Phenyl-3-(4-chlorophenyl)-N-cyano-4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carboximidooat und 0.062 g (0.49 mmol) 2-(3-Thienyl)ethanamin werden in 3 ml Ethanol gelöst und über Nacht zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird die Reaktionsmischung mit dem gleichen Volumen Wasser versetzt, wobei das Produkt als Feststoff auskristallisiert. Man saugt das Produkt ab und wäscht mehrfach mit Diethylether. Nach Trocknen im Hochvakuum werden 0.069 g (64% d. Th.) des Produktes erhalten.

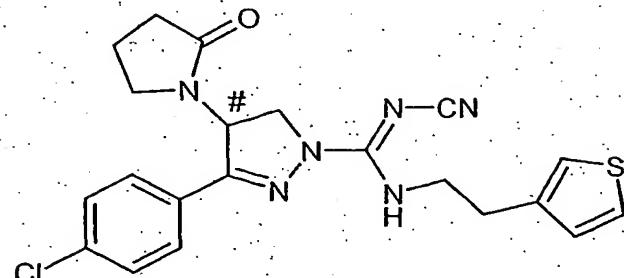
LC-MS (Methode 13): $R_t = 2.44 \text{ min.}$

MS (ESI pos): $m/z = 441 (\text{M}+\text{H})^+$

$^{1}\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 1.77$ (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 2.23 (m, 2H), 2.76 (m, 1H), 3.11 (m, 2H), 3.27 (m, 1H), 3.63 (m, 2H), 4.22 (m, 2H), 6.04 (dd, 1H), 6.95 (m, 2H), 7.34 (dd, 1H), 7.58 (d, 2H), 7.76 (d, 2H), 8.06 (t, 1H).

Beispiel 153

3-(4-Chlorophenyl)-N'-cyano-4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-N-[2-(3-thienyl)ethyl]-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carboximidamid



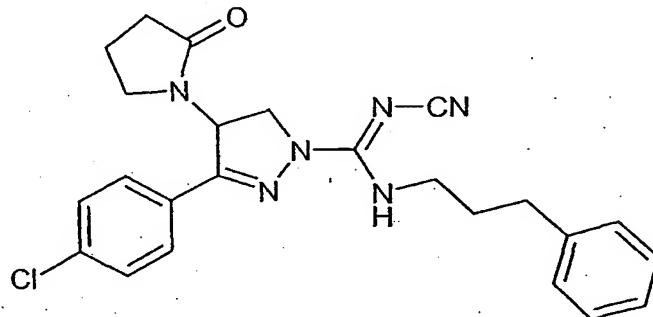
Enantiomerentrennung von Beispiel 152 nach Methode 18 liefert die Titelverbindung als Enantiomer 2 (>98.9% ee).

HPLC (Methode 18): $R_t = 10.87 \text{ min.}$ (zweite Fraktion)

- 102 -

Beispiel 154

3-(4-Chlorphenyl)-N'-cyano-4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-N-(3-phenylpropyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carboximidamid



- 5 0.1 g (0.245 mmol) Phenyl-3-(4-chlorphenyl)-N-cyano-4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carboximidoat und 0.066 g (0.49 mmol) 3-Phenylpropan-1-amin werden in 3 ml Ethanol gelöst und über Nacht zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird die Reaktionsmischung mit dem gleichen Volumen Wasser versetzt, wobei das Produkt als Feststoff auskristallisiert. Man saugt das Produkt ab und wäscht mehrfach mit Diethylether. Nach Trocknen im Hochvakuum werden 0.094 g (85% d. Th.) des Produktes erhalten.
- 10 im Hochvakuum werden 0.094 g (85% d. Th.) des Produktes erhalten.

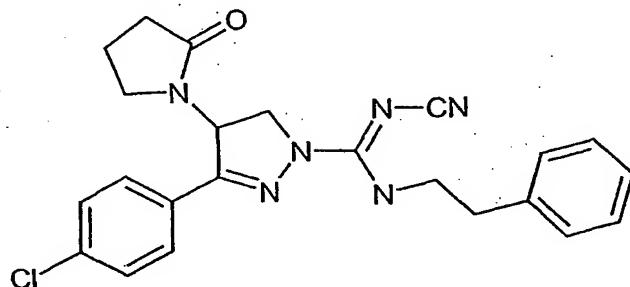
LC-MS (Methode 13): $R_t = 2.59$ min.

MS (ESI pos): $m/z = 449$ ($M+H$)⁺

- 15 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.90$ (m, 2H), 2.02 (t, 2H), 2.36 (m, 2H), 2.74 (t, 2H), 2.87 (m, 1H), 3.34 (m, 1H), 3.59 (m, 2H), 4.16 (dd, 1H), 4.40 (dd, 1H), 6.15 (dd, 1H), 6.30 (t, 1H), 7.22 (m, 5H), 7.41 (d, 2H), 7.64 (d, 2H).

Beispiel 155

3-(4-Chlorphenyl)-N'-cyano-4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-N-(2-phenylethyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carboximidamid



- 103 -

0.1 g (0.245 mmol) Phenyl-3-(4-chlorphenyl)-N-cyano-4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carboximidoat und 0.059 g (0.49 mmol) 2-Phenylethanaminwerden in 3 ml Ethanol gelöst und über Nacht zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird die Reaktionsmischung mit dem gleichen Volumen Wasser versetzt, wobei das Produkt als Feststoff auskristallisiert. Man saugt das Produkt ab und wäscht mehrfach mit Diethylether. Nach Trocknen im Hochvakuum werden 0.080 g (75% d. Th.) des Produktes erhalten.

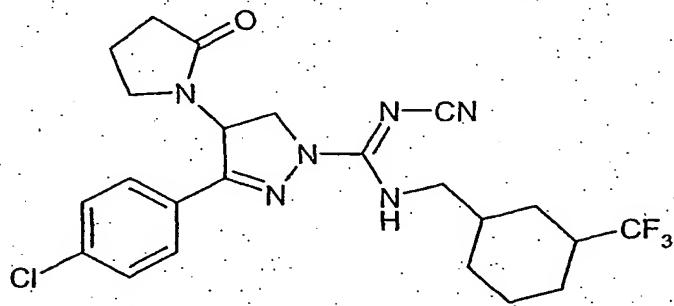
LC-MS (Methode 14): $R_t = 2.33$ min.

MS (ESI pos): $m/z = 435$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1.76$ (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 2.22 (m, 2H), 2.75 (m, 1H), 2.89 (t, 2H), 3.26 (m, 1H), 3.61 (m, 2H), 4.18 (m, 2H), 6.02 (dd, 1H), 7.28 (m, 5H), 7.58 (m, 2H), 7.76 (d, 2H), 8.03 (t, 1H).

Beispiel 156

3-(4-Chlorphenyl)-N-cyano-4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-N-{[3-(trifluormethyl)cyclohexyl]methyl}-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carboximidamid



15

0.1 g (0.245 mmol) Phenyl-3-(4-chlorphenyl)-N-cyano-4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carboximidoat und 0.053 g (0.29 mmol) 1-[3-(Trifluoromethyl)cyclohexyl]methanamin werden in 3 ml Ethanol gelöst und über Nacht zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Produkt mittels präparativer HPLC gereinigt. Es werden 0.103 g (85% d. Th.) des Produktes erhalten.

LC-MS (Methode 14): $R_t = 2.7$ min.

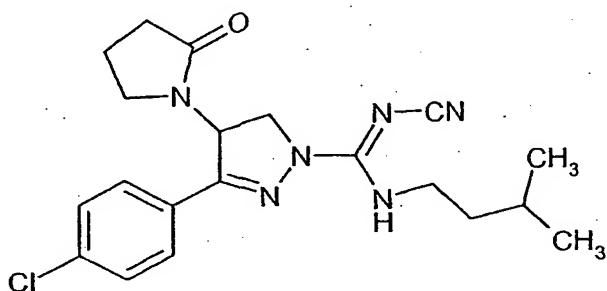
MS (ESI pos): $m/z = 495$ ($M+H$)⁺

- 104 -

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 0.90 (m, 2H), 1.23 (m, 2H), 1.49 (m, 1H), 1.77 (m, 6H), 2.25 (m, 3H), 2.76 (m, 1H), 3.27 (m, 3H), 4.20 (m, 2H), 6.02 (dd, 1H), 7.59 (d, 2H), 7.77 (d, 2H), 8.08 (t, 1H).

Beispiel 157

- 5 3-(4-Chlorphenyl)-N'-cyano-N-(3-methylbutyl)-4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carboximidamid



10 0.1 g (0.245 mmol) Phenyl-3-(4-chlorphenyl)-N-cyano-4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carboximidoat und 0.042 g (0.49 mmol) 3-Methylbutan-1-amin werden in 3 ml Ethanol gelöst und über Nacht zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Produkt mittels präparativer HPLC gereinigt. Es werden 0.087 g (88% d. Th.) des Produktes erhalten.

LC-MS (Methode 14): R_t = 2.38 min.

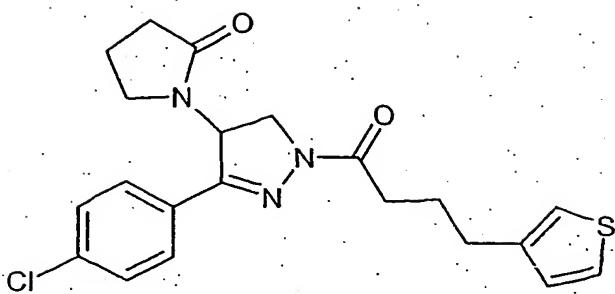
MS (ESI pos): m/z = 401 (M+H)⁺

- 15 ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 0.92 (d, 6H), 1.48 (m, 2H), 1.61 (m, 1H), 1.77 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 2.22 (m, 2H), 2.76 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.37 (m, 2H), 4.19 (m, 2H), 6.01 (dd, 1H), 7.56 (d, 2H), 7.77 (d, 2H), 7.92 (t, 1H).

Beispiel 158

1-{3-(4-Chlorphenyl)-1-[4-(3-thienyl)butanoyl]-4,5-dihydro-1H-pyrazol-4-yl}pyrrolidin-2-on

- 105 -



0.1 g (0.379 mmol) 1-[3-(4-Chlorophenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-4-yl]pyrrolidin-2-on werden mit
0.064 g (0.379 mmol) 4-(3-Thienyl)butansäure, 5 mg (0.038 mmol) Dimethylaminopyridin,
0.145 g (0.758 mmol) N-(3-Dimethylaminopropyl)-N'-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid, 0.05 g
5 (0.379 mmol) 1-Hydroxy-1H-benzotriazol-Hydrat und 0.16 ml (1.138 mmol) Triethylamin in 2 ml
wasserfreiem Tetrahydrofuran über Nacht gerührt. Nach Filtration der Salze wird das Lösungs-
mittel im Vakuum entfernt und der verbleibende Rückstand mittels präparativer HPLC gereinigt.
Es werden 0.1 g (65% d. Th.) des Produktes erhalten.

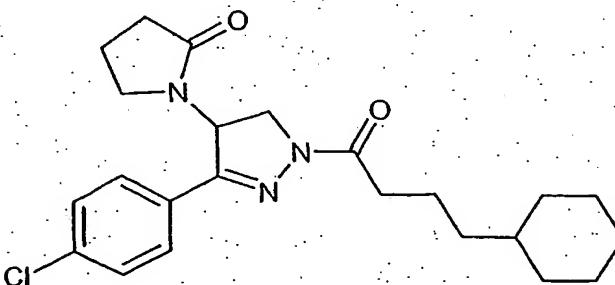
LC-MS (Methode 14): $R_t = 2.50 \text{ min.}$

10 MS (ESI pos): $m/z = 416 (\text{M}+\text{H})^+$

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 1.91$ (m, 3H), 2.18 (m, 2H), 2.66 (m, 7H), 3.96 (m, 2H), 5.94
(t, 1H), 6.99 (dd, 1H), 7.17 (dd, 1H), 7.46 (dd, 1H), 7.56 (d, 2H), 7.63 (d, 2H).

Beispiel 159

1-[3-(4-Chlorophenyl)-1-(4-cyclohexylbutanoyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-4-yl]pyrrolidin-2-on



15

0.1 g (0.379 mmol) 1-[3-(4-Chlorophenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-4-yl]pyrrolidin-2-on werden mit
0.064 g (0.379 mmol) 4-Cyclohexylbuttersäure, 5 mg (0.038 mmol) Dimethylaminopyridin,
0.145 g (0.758 mmol) N-(3-Dimethylaminopropyl)-N'-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid, 0.05 g
(0.379 mmol) 1-Hydroxy-1H-benzotriazol-Hydrat und 0.16 ml (1.138 mmol) Triethylamin in 2 ml
wasserfreiem Tetrahydrofuran über Nacht gerührt. Nach Filtration der Salze wird das Lösungs-
mittel im Vakuum entfernt und der verbleibende Rückstand mittels präparativer HPLC gereinigt.

- 106 -

mittel im Vakuum entfernt und der verbleibende Rückstand mittels präparativer HPLC gereinigt. Es werden 0.077 g (49% d. Th.) des Produktes erhalten.

LC-MS (Methode 14): $R_t = 3.1$ min.

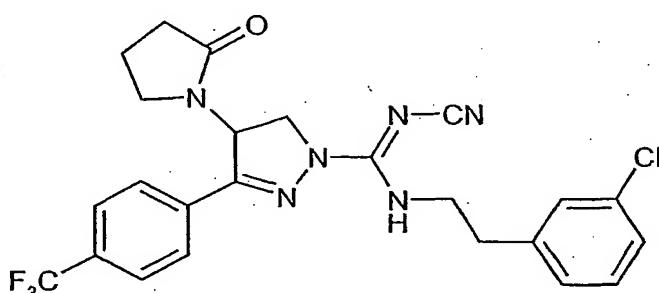
MS (ESI pos): $m/z = 416$ ($M+H$)⁺

- 5 ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 0.86$ (m, 2H), 1.22 (m, 6H), 1.63 (m, 8H), 1.89 (m, 1H), 2.23 (m, 2H), 2.71 (m, 3H), 3.26 (m, 1H), 3.96 (m, 2H), 5.94 (dd, 1H), 7.51 (d, 2H), 7.66 (d, 2H).

Beispiel 160

3-(4-Trifluormethyl)-N^c-cyano-4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-N-[2-(3-chlorphenyl)-ethyl]-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carboximidamid

10



50 mg (0.113 mmol) Phenyl-3-(4-trifluormethylphenyl)-N-cyano-4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carboximidoat und 35 mg (0.227 mmol) 2-(3-Chlor-phenyl)-ethanamin werden in 2 ml DMF gelöst und über Nacht auf 100°C erhitzt. Das Produkt wird mittels RP-HPLC aufgereinigt. Es werden 44 mg (77% d. Th.) des Produktes erhalten.

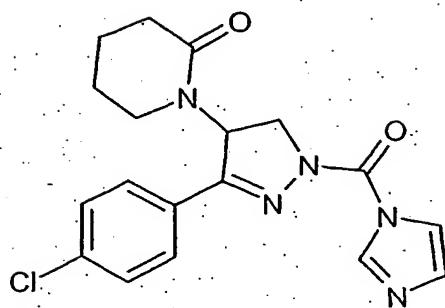
- 15 LC-MS (Methode 4): $R_t = 2.29$ min.

MS (ESI pos): $m/z = 503$ ($M+H$)⁺

Beispiel 161

1-[3-(4-Chlorphenyl)-1-(1H-imidazol-1-ylcarbonyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-4-yl]piperidin-2-on

- 107 -



- Zu einer Lösung von 140 mg (0.86 mmol) Carbonyldiimidazol in 1 ml wasserfreiem THF gibt man bei 0-5°C während 30 min in 4 Portionen 200 mg (0.72 mmol) 1-[3-(4-Chlorphenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-4-yl]piperidin-2-on (Herstellung analog zu Beispiel XII) und röhrt 45 min bei dieser Temperatur. Der ausgefallene Niederschlag wird abfiltriert mit Methyl-*tert*-butylether gewaschen und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 138 mg (52% d. Th.) Feststoff

Durch Einengen der Mutterlauge und Chromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/Methanol 40:1) erhält man weitere 114 mg (43% d. Th.) Produkt.

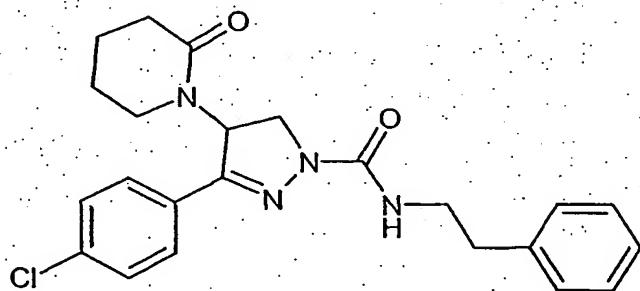
10 LC-MS (Methode 13): $R_f = 1.80$ min.

MS (ESI pos): $m/z = 372$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1.5$ (m, 2H), 1.7 (m, 2H), 2.25 (t, 2H), 2.82 (m, 1H), 3.3 (m, 1H), 4.13 (dd, 1H), 4.32 (dd, 1H), 6.43 (m, 1H), 7.1 (m, 1H), 7.59 (m, 2H), 7.75 (m, 2H), 7.87 (m, 1H), 8.52 (m, 1H)

15 **Beispiel 162**

3-(4-Chlorphenyl)-4-(2-oxopiperidin-1-yl)-N-(2-phenylethyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carboxamid



- 108 -

Zu einer Lösung von 40 mg (0.11 mmol) der Verbindung aus Beispiel 161 in 0.5 ml THF gibt man bei Raumtemperatur 13 mg (0.11 mmol) Phenethylamin und röhrt über Nacht bei RT. Man verteilt zwischen je 50 ml Essigsäureethylester und gesättigter Natriumchloridlösung, die 1 ml 1M Essigsäure enthält, wäscht die organische Phase nochmals mit gesättigter Natriumchloridlösung, 5 trocknet über Natriumsulfat und engt im Vakuum ein.

Ausbeute: 46 mg (89% d. Th.)

LC-MS (Methode 13): $R_t = 2.52$ min.

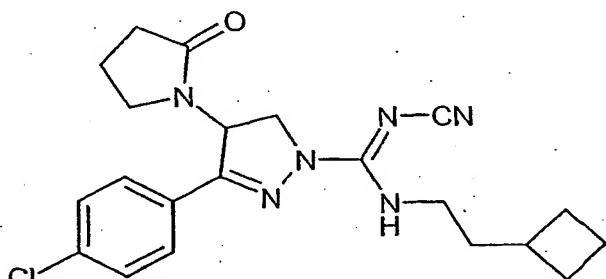
MS (ESI pos): $m/z = 425$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1.5$ (m, 2H), 1.7 (m, 2H), 2.25 (t, 2H), 2.63 (m, 1H), 2.7 (m, 2H), 3.1 (m, 1H), 3.34 (m, 2H), 3.35 (dd, 1H), 4.0 (dd, 1H), 6.43 (m, 1H), 7.25 (m, 5H), 7.59 (m, 2H), 7.52 (m, 2H), 7.72 (m, 2H), 8.52

Beispiel 163

3-(4-Chlorphenyl)-N'-cyano-N-(2-cyclobutylethyl)-4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carboximidamid

15



Zu einer Lösung von 274 mg (0.67 mmol) Phenyl-3-(4-chlorphenyl)-N-cyano-4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carboximidoat und 100 mg (1.01 mmol) 2-Cyclobutylethylamin in 3 ml DMF werden 0.28 ml (2.02 mmol) Triethylamin gegeben und das Gemisch bei 70°C 24 h gerührt. Anschließend wird die Lösung unter Vakuum eingeengt, mit Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung versetzt und mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird mittels 20 präparativer HPLC gereinigt. Es werden 79 mg (28% d. Th.) des Produktes erhalten.

LC-MS (Methode 14): $R_t = 2.43$ min.

MS (ESI pos): $m/z = 413$ ($M+H$)⁺,

- 109 -

MS (ESI neg): m/z = 411 (M-H)⁻

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.55-1.98 (m, 9H), 1.98-2.1 (m, 2H), 2.12-2.38 (m, 3H), 2.75 (dt, 1H), 3.25-3.4 (m, 2H), 4.15-4.28 (m, 2H), 6.0 (dd, 1H), 7.55 (d, 2H), 7.79 (d, 2H), 7.9 (t, 1H).

In Analogie zu den zuvor beschriebenen Beispielen werden die Verbindungen der Beispiele 164 bis 404 hergestellt.

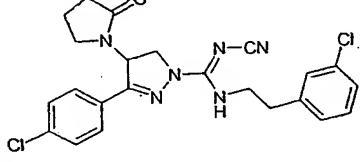
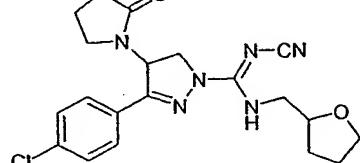
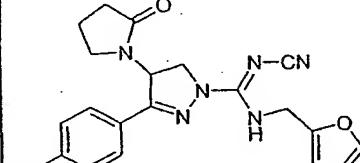
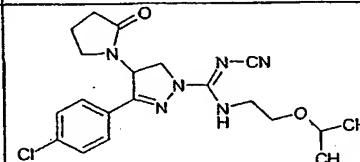
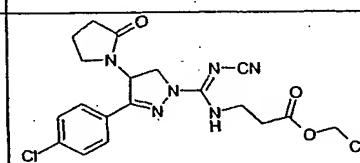
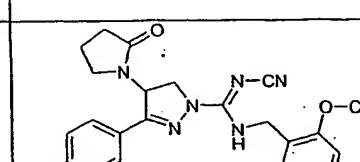
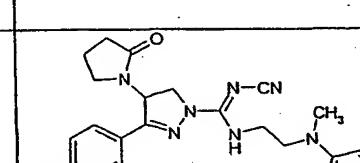
| Beispiel | Struktur | m/z [M+H] ⁺ | R _t [min] | LC-MS-Methode |
|----------|----------|---------------------------|-------------------------|---------------|
| 164 | | 449 | 2.43 | 14 |
| 165 | | 465 | 2.29 | 14 |
| 166 | | 465 | 2.54 | 14 |
| 167 | | 469 | 2.45 | 14 |
| 168 | | 453 | 2.48 | 15 |

- 110 -

| Beispiel | Struktur | m/z [M+H] ⁺ | R _t [min] | LC-MS-Methode |
|----------|----------|---------------------------|-------------------------|---------------|
| 169 | | 453 | 2.32 | 14 |
| 170 | | 463 | 2.7 | 15 |
| 171 | | 449 | 2.59 | 13 |
| 172 | | 480 | 2.43 | 13 |
| 173 | | 503 | 2.69 | 13 |
| 174 | | 453 | 2.5 | 13 |
| 175 | | 537 | 2.42 | 13 |

| Beispiel | Struktur | m/z [M+H] ⁺ | R _t [min] | LC-MS-Methode |
|----------|----------|---------------------------|-------------------------|---------------|
| 176 | | 481 | 2.17 | 13 |
| 177 | | 480 | 2.44 | 13 |
| 178 | | 451 | 2.15 | 13 |
| 179 | | 463 | 2.3 | 13 |
| 180 | | 456 | 1.97 | 13 |
| 181 | | 442 | 1.84 | 13 |
| 182 | | 465 | 2.3 | 14 |

- 112 -

| Beispiel | Struktur | m/z [M+H] ⁺ | R _t [min] | LC-MS-Methode |
|----------|---|---------------------------|-------------------------|---------------|
| 183 |  | 469 | 2.43 | 13 |
| 184 |  | 415 | 2.06 | 13 |
| 185 |  | 411 | 2.18 | 13 |
| 186 |  | 417 | 2.29 | 13 |
| 187 |  | 431 | 2.0 | 14 |
| 188 |  | 451 | 2.46 | 13 |
| 189 |  | 464 | 2.5 | 13 |

| Beispiel | Struktur | m/z [M+H] ⁺ | R _t [min] | LC-MS-Methode |
|----------|----------|---------------------------|-------------------------|---------------|
| 190 | | 469 | 2.42 | 13 |
| 191 | | 517 | 2.7 | 13 |
| 192 | | 463 | 2.63 | 13 |
| 193 | | 442 | 1.67 | 13 |
| 194 | | 407 | 2.09 | 14 |
| 195 | | 441 | 2.41 | 13 |
| 196 | | 459 | 2.42 | 13 |

- 114 -

| Beispiel | Struktur | m/z [M+H] ⁺ | R _t [min] | LC-MS-Methode |
|----------|----------|---------------------------|-------------------------|---------------|
| 197 | | 437 | 2.22 | 13 |
| 198 | | 437 | 2.13 | 14 |
| 199 | | 421 | 2.22 | 14 |
| 200 | | 455 | 2.47 | 14 |
| 201 | | 455 | 2.46 | 13 |
| 202 | | 455 | 2.45 | 13 |
| 203 | | 489 | 2.52 | 13 |

| Beispiel | Struktur | m/z [M+H] ⁺ | R _t [min] | LC-MS-Methode |
|----------|----------|---------------------------|-------------------------|---------------|
| 204 | | 451 | 2.32 | 13 |
| 205 | | 451 | 2.33 | 13 |
| 206 | | 503 | 2.48 | 14 |
| 207 | | 456 | 2.12 | 13 |
| 208 | | 417 | 2.17 | 14 |
| 209 | | 457 | 2.3 | 13 |
| 210 | | 471 | 2.66 | 13 |

- 116 -

| Beispiel | Struktur | m/z [M+H] ⁺ | R _t [min] | LC-MS-Methode |
|----------|----------|---------------------------|-------------------------|---------------|
| 211 | | 479 | 2.67 | 13 |
| 212 | | 481 | 2.3 | 13 |
| 213 | | 451 | 2.44 | 13 |
| 214 | | 458 | 1.87 | 13 |
| 215 | | 441 | 3.16 | 13 |
| 216 | | 455 | 2.71 | 14 |
| 217 | | 481 | 3.06 | 13 |

| Beispiel | Struktur | m/z [M+H] ⁺ | R _t [min] | LC-MS-Methode |
|----------|----------|---------------------------|-------------------------|---------------|
| 218 | | 481 | 2.65 | 13 |
| 219 | | 444 | 2.15 | 15 |
| 220 | | 463 | 2.48 | 14 |
| 221 | | 445 | 2.02 | 14 |
| 222 | | 459 | 2.45 | 15 |
| 223 | | 474 | 1.79 | 14 |
| 224 | | 446 | 2.06 | 15 |

| Beispiel | Struktur | m/z [M+H] ⁺ | R _t [min] | LC-MS-Methode |
|----------|----------|---------------------------|-------------------------|---------------|
| 225 | | 456 | 1.69 | 14 |
| 226 | | 441 | 2.81 | 13 |
| 227 | | 457 | 2.33 | 13 |
| 228 | | 469 | 2.85 | 14 |
| 229 | | 399 | 2.2 | 14 |
| 230 | | 481 | 2.38 | 14 |
| 231 | | 445 | 2.38 | 15 |

| Beispiel | Struktur | m/z [M+H] ⁺ | R _t [min] | LC-MS-Methode |
|----------|----------|---------------------------|-------------------------|---------------|
| 232 | | 493 | 2.23 | 14 |
| 233 | | 417 | 1.88 | 14 |
| 234 | | 479 | 2.17 | 14 |
| 235 | | 487 | 2.53 | 14 |
| 236 | | 459 | 2.23 | 14 |
| 237 | | 515 | 2.77 | 14 |
| 238 | | 507 | 2.29 | 14 |

- 120 -

| Beispiel | Struktur | m/z [M+H] ⁺ | R _t [min] | LC-MS-Methode |
|----------|----------|---------------------------|-------------------------|---------------|
| 239 | | 445 | 2.37 | 13 |
| 240 | | 431 | 2.01 | 14 |
| 241 | | 547 | 2.43 | 14 |
| 242 | | 489 | 2.69 | 14 |
| 243 | | 427 | 2.69 | 13 |
| 244 | | 484 | 2.10 | 15 |
| 245 | | 470 | 2.04 | 15 |

| Beispiel | Struktur | m/z [M+H] ⁺ | R _t [min] | LC-MS-Methode |
|----------|----------|---------------------------|-------------------------|---------------|
| 246 | | 542 | 2.39 | 13 |
| 247 | | 542 | 2.32 | 13 |
| 248 | | 441 | 2.94 | 16 |
| 249 | | 483 | 3.12 | 14 |
| 250 | | 618 | 2.58 | 14 |
| 251 | | 385 | 2.17 | 14 |
| 252 | | 474 | 2.51 | 13 |

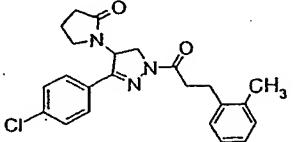
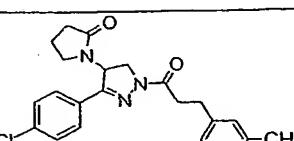
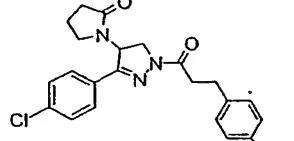
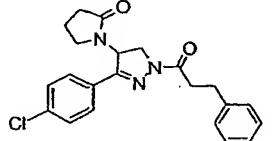
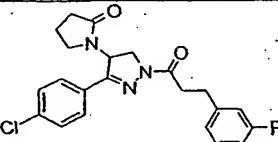
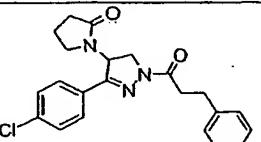
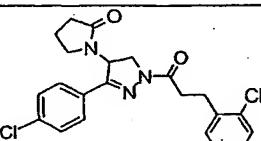
- 122 -

| Beispiel | Struktur | m/z [M+H] ⁺ | R _t [min] | LC-MS-Methode |
|----------|----------|---------------------------|-------------------------|---------------|
| 253 | | 371 | 2.18 | 13 |
| 254 | | 439 | 2.26 | 14 |
| 255 | | 435 | 2.35 | 14 |
| 256 | | 435 | 2.58 | 13 |
| 257 | | 439 | 2.25 | 14 |
| 258 | | 439 | 2.26 | 14 |
| 259 | | 449 | 2.43 | 14 |

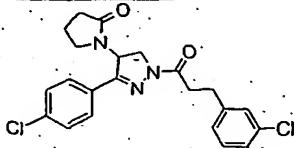
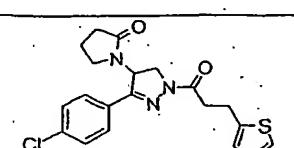
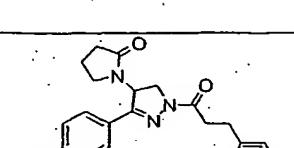
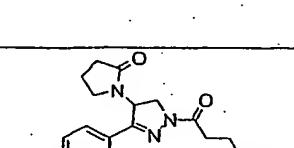
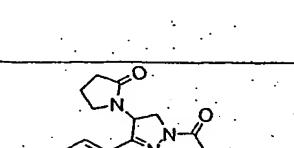
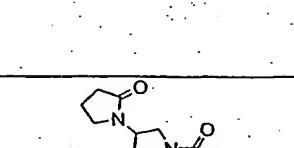
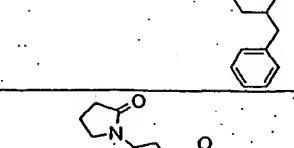
- 123 -

| Beispiel | Struktur | m/z [M+H] ⁺ | R _t [min] | LC-MS-Methode |
|----------|----------|---------------------------|-------------------------|---------------|
| 260 | | 427 | 2.18 | 14 |
| 261 | | 415 | 2.48 | 14 |
| 262 | | 457 | 2.30 | 14 |
| 263 | | 457 | 2.27 | 14 |
| 264 | | 459 | 1.89 | 4 |
| 265 | | 471 | 1.92 | 4 |
| 266 | | 421 | 2.48 | 13 |

- 124 -

| Beispiel | Struktur | m/z [M+H] ⁺ | R _t [min] | LC-MS-Methode |
|----------|---|---------------------------|-------------------------|---------------|
| 267 |  | 410 | 2.74 | 13 |
| 268 |  | 410 | 2.76 | 13 |
| 269 |  | 410 | 2.77 | 13 |
| 270 |  | 414 | 2.65 | 13 |
| 271 |  | 414 | 2.64 | 13 |
| 272 |  | 414 | 2.63 | 13 |
| 273 |  | 430 | 2.80 | 13 |

- 125 -

| Beispiel | Struktur | m/z [M+H] ⁺ | R _t [min] | LC-MS-Methode |
|----------|---|---------------------------|-------------------------|---------------|
| 274 |  | 463 | 2.93 | 13 |
| 275 |  | 402 | 2.58 | 13 |
| 276 |  | 402 | 2.56 | 13 |
| 277 |  | 386 | 2.28 | 13 |
| 278 |  | 402 | 3.10 | 13 |
| 279 |  | 493 | 1.84 | 13 |
| 280 |  | 402 | 3.05 | 13 |

- 126 -

| Beispiel | Struktur | m/z [M+H] ⁺ | R _t [min] | LC-MS-Methode |
|----------|----------|---------------------------|-------------------------|---------------|
| 281 | | 407 | 2.38 | 13 |
| 282 | | 346 | 2.39 | 13 |
| 283 | | 424 | 2.88 | 13 |
| 284 | | 455 | 2.65 | 13 |
| 285 | | 424 | 2.90 | 13 |
| 286 | | 376 | 2.68 | 13 |
| 287 | | 430 | 2.60 | 14 |

- 127 -

| Beispiel | Struktur | m/z [M+H] ⁺ | R _t [min] | LC-MS-Methode |
|----------|----------|---------------------------|-------------------------|---------------|
| 288 | | 430 | 2.69 | 13 |
| 289 | | 430 | 3.23 | 14 |
| 290 | | 390 | 2.18 | 13 |
| 291 | | 417 | 2.70 | 13 |
| 292 | | 398 | 1.55 | 13 |
| 293 | | 413 | 2.35 | 13 |
| 294 | | 426 | 2.29 | 14 |

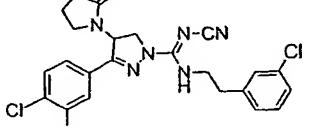
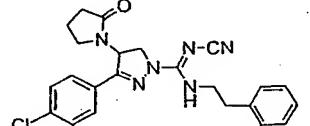
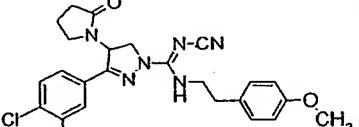
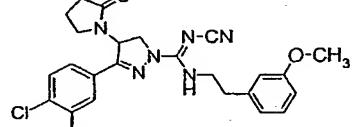
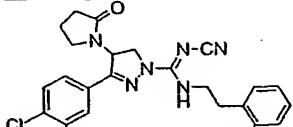
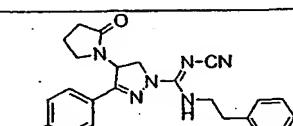
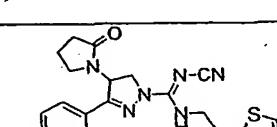
- 128 -

| Beispiel | Struktur | m/z [M+H] ⁺ | R _t [min] | LC-MS-Methode |
|----------|----------|---------------------------|-------------------------|---------------|
| 295 | | 408 | 1.63 | 14 |
| 296 | | 455 | 1.98 | 13 |
| 297 | | 458 | 2.14 | 13 |
| 298 | | 538 | 2.24 | 4 |
| 299 | | 588 | 2.30 | 14 |
| 300 | | 415 | 1.85 | 4 |
| 301 | | 437 | 2.07 | 4 |

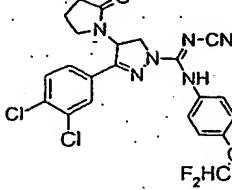
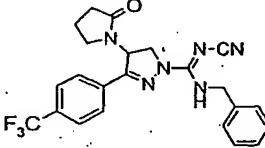
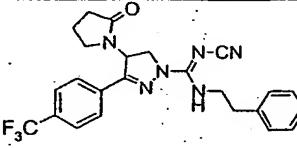
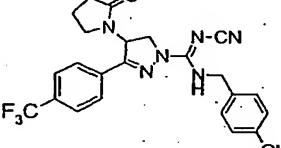
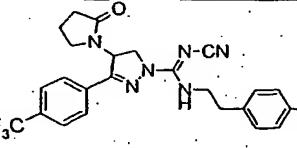
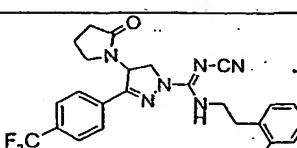
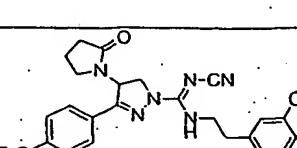
- 129 -

| Beispiel | Struktur | m/z [M+H] ⁺ | R _t [min] | LC-MS-Methode |
|----------|----------|---------------------------|-------------------------|---------------|
| 302 | | 453 | 2.16 | 4 |
| 303 | | 433 | 2.14 | 4 |
| 304 | | 425 | 2.03 | 4 |
| 305 | | 401 | 1.91 | 4 |
| 306 | | 488 | 2.07 | 14 |
| 307 | | 469 | 2.28 | 4 |
| 308 | | 503 | 2.36 | 4 |

- 130 -

| Beispiel | Struktur | m/z [M+H] ⁺ | R _t [min] | LC-MS-Methode |
|----------|---|---------------------------|-------------------------|---------------|
| 309 |  | 503 | 2.35 | 4 |
| 310 |  | 503 | 2.36 | 4 |
| 311 |  | 499 | 2.23 | 4 |
| 312 |  | 499 | 2.27 | 4 |
| 313 |  | 499 | 2.31 | 4 |
| 314 |  | 487 | 2.27 | 4 |
| 315 |  | 475 | 2.24 | 4 |

- 131 -

| Beispiel | Struktur | m/z [M+H] ⁺ | R _t [min] | LC-MS-Methode |
|----------|---|---------------------------|-------------------------|---------------|
| 316 |  | 507 | 2.18 | 4 |
| 317 |  | 455 | 2.12 | 4 |
| 318 |  | 469 | 2.19 | 4 |
| 319 |  | 499 | 2.23 | 4 |
| 320 |  | 503 | 2.29 | 4 |
| 321 |  | 503 | 2.28 | 4 |
| 322 |  | 537 | 2.29 | 4 |

- 132 -

| Beispiel | Struktur | m/z [M+H] ⁺ | R _t [min] | LC-MS-Methode |
|----------|----------|---------------------------|-------------------------|---------------|
| 323 | | 499 | 2.18 | 4 |
| 324 | | 499 | 2.19 | 4 |
| 325 | | 476 | 1.38 | 4 |
| 326 | | 487 | 2.19 | 4 |
| 327 | | 475 | 2.14 | 4 |
| 328 | | 476 | 1.78 | 4 |
| 329 | | 475 | 2.18 | 4 |

- 133 -

| Beispiel | Struktur | m/z [M+H] ⁺ | R _t [min] | LC-MS-Methode |
|----------|----------|---------------------------|-------------------------|---------------|
| 330 | | 507 | 2.13 | 4 |
| 331 | | 445 | 2.30 | 4 |
| 332 | | 451 | 2.34 | 4 |
| 333 | | 469 | 2.57 | 14 |
| 334 | | 537 | 2.60 | 14 |
| 335 | | 499 | 2.21 | 4 |
| 336 | | 445 | 2.38 | 14 |

- 134 -

| Beispiel | Struktur | m/z [M+H] ⁺ | R _t [min] | LC-MS-Methode |
|----------|----------|---------------------------|-------------------------|---------------|
| 337 | | 465 | 2.45 | 14 |
| 338 | | 527 | 2.44 | 4 |
| 339 | | 471 | 2.44 | 13 |
| 340 | | 496 | 2.42 | 4 |
| 341 | | 476 | 2.39 | 4 |
| 342 | | 594 | 2.34 | 4 |
| 343 | | 574 | 2.09 | 4 |

- 135 -

| Beispiel | Struktur | m/z [M+H] ⁺ | R _t [min] | LC-MS-Methode |
|----------|----------|---------------------------|-------------------------|---------------|
| 344 | | 431 | 2.79 | 15 |
| 345 | | 459 | 2.77 | 15 |
| 346 | | 425 | 2.14 | 13 |
| 347 | | 461 | 2.67 | 13 |
| 348 | | 431 | 2.35 | 13 |
| 349 | | 429 | 2.83 | 13 |
| 350 | | 447 | 2.62 | 13 |

- 136 -

| Beispiel | Struktur | m/z [M+H] ⁺ | R _t [min] | LC-MS-Methode |
|----------|----------|---------------------------|-------------------------|---------------|
| 351 | | 491 | 2.58 | 13 |
| 352 | | 447 | 2.39 | 14 |
| 353 | | 471 | 2.32 | 14 |
| 354 | | 521 | 2.53 | 14 |
| 355 | | 503 | 2.49 | 14 |
| 356 | | 401 | 2.33 | 14 |
| 357 | | 441 | 2.20 | 14 |

| Beispiel | Struktur | m/z [M+H] ⁺ | R _t [min] | LC-MS-Methode |
|----------|----------|---------------------------|-------------------------|---------------|
| 358 | | 429 | 2.58 | 14 |
| 359 | | 452 | 1.76 | 14 |
| 360 | | 471 | 2.47 | 15 |
| 361 | | 539 | 2.75 | 14 |
| 362 | | 471 | 1.65 | 14 |
| 363 | | 494 | 2.4 | 14 |
| 364 | | 451 | 2.04 | 4 |

- 138 -

| Beispiel | Struktur | m/z [M+H] ⁺ | R _t [min] | LC-MS-Methode |
|----------|----------|---------------------------|-------------------------|---------------|
| 365 | | 465 | 2.11 | 4 |
| 366 | | 485 | 2.16 | 4 |
| 367 | | 483 | 2.25 | 4 |
| 368 | | 479 | 2.02 | 4 |
| 369 | | 538 | 2.34 | 4 |
| 370 | | 451 | 2.05 | 4 |
| 371 | | 470 | 1.5 | 4 |

- 139 -

| Beispiel | Struktur | m/z [M+H] ⁺ | R _t [min] | LC-MS-Methode |
|----------|----------|---------------------------|-------------------------|---------------|
| 372 | | 465 | 2.12 | 4 |
| 373 | | 497 | 2.32 | 4 |
| 374 | | 493 | 2.13 | 4 |
| 375 | | 435 | 2.24 | 4 |
| 376 | | 470 | 1.46 | 4 |
| 377 | | 499 | 2.05 | 4 |
| 378 | | 534 | 2.2 | 4 |

- 140 -

| Beispiel | Struktur | m/z [M+H] ⁺ | R _t [min] | LC-MS-Methode |
|----------|----------|---------------------------|-------------------------|---------------|
| 379 | | 453 | 2.08 | 4 |
| 380 | | 437 | 2.04 | 4 |
| 381 | | 471 | 2.14 | 4 |
| 382 | | 505 | 2.16 | 4 |
| 383 | | 443 | 1.99 | 4 |
| 384 | | 475 | 1.98 | 4 |
| 385 | | 377 | 2.53 | 15 |

- 141 -

| Beispiel | Struktur | m/z [M+H] ⁺ | R _t [min] | LC-MS-Methode |
|----------|----------|---------------------------|-------------------------|---------------|
| 386 | | 431 | 2.29 | 14 |
| 387 | | 449 | 2.57 | 15 |
| 388 | | 415 | 2.45 | 14 |
| 389 | | 454 | 2.28 | 14 |
| 390 | | 405 | 2.22 | 13 |
| 391 | | 403 | 2.15 | 13 |
| 392 | | 403 | 2.12 | 13 |

- 142 -

| Beispiel | Struktur | m/z [M+H] ⁺ | R _t [min] | LC-MS-Methode |
|----------|----------|---------------------------|-------------------------|---------------|
| 393 | | 427 | 2.30 | 13 |
| 394 | | 426 | 2.19 | 13 |
| 395 | | 373 | 2.24 | 13 |
| 396 | | 387 | 2.39 | 13 |
| 397 | | 505 | 2.44 | 14 |
| 398 | | 459 | 2.45 | 13 |
| 399 | | 479 | 2.55 | 13 |

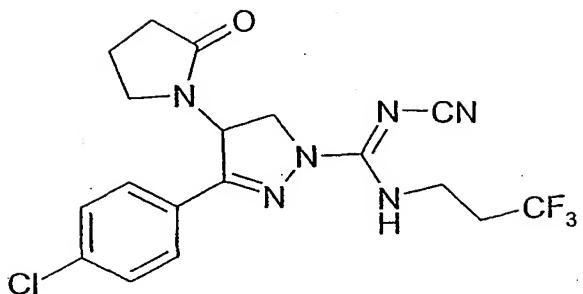
- 143 -

| Beispiel | Struktur | m/z [M+H] ⁺ | R _t [min] | LC-MS-Methode |
|----------|----------|---------------------------|-------------------------|---------------|
| 400 | | 417 | 2.05 | 14 |
| 401 | | 441 | 2.87 | 14 |
| 402 | | 489 | 2.84 | 15 |
| 403 | | 445 | 2.55 | 15 |
| 404 | | 526 | 1.98 | 4 |

Herstellungsverfahren zu Beispiel 393

3-(4-Chlorophenyl)-N'-cyano-4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-N-(3,3,3-trifluorpropyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carboximidamid

- 144 -



0.1 g (0.245 mmol) Phenyl-3-(4-chlorophenyl)-N-cyano-4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carboximidoat und 0.055 g (0.49 mmol) 3,3,3-Trifluoropropan-1-amin werden in 3 ml Ethanol gelöst und über Nacht zum Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird
5 der Niederschlag abfiltriert und mehrfach mit Diethylether gewaschen. Es werden 0.089 g (85% d. Th.) des Produktes erhalten.

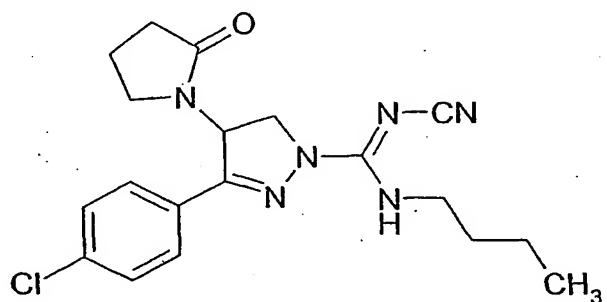
LC-MS (Methode 13): $R_t = 2.30 \text{ min}$,

MS (ESIpos): $m/z = 427 (\text{M}+\text{H})^+$

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1.77$ (m, 1H), 1.91 (m, 1H), 2.23 (m, 2H), 2.61 (m, 2H), 2.71 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.58 (m, 2H), 4.27 (m, 2H), 6.05 (dd, 1H), 7.58 (d, 2H), 7.76 (d, 2H), 8.04 (t, 1H).

Herstellungsverfahren zu Beispiel 396

N-Butyl-3-(4-chlorophenyl)-*N'*-cyano-4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carboximidamid



15

0.1 g (0.245 mmol) Phenyl-3-(4-chlorophenyl)-N-cyano-4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carboximidoat und 0.035 g (0.49 mmol) *n*-Butylamin werden in 3 ml Ethanol gelöst und über Nacht zum Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird das gleiche Volumen Wasser zugesetzt, wobei das Produkt ausfällt. Nach Filtration wird mehrfach mit Diethylether gewaschen. Es werden 0.072 g (76% d. Th.) des Produktes erhalten.

- 145 -

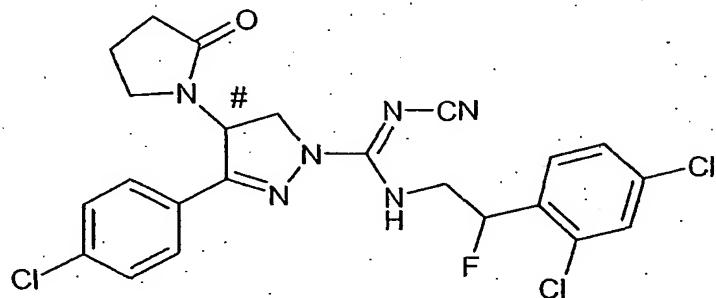
LC-MS (Methode 13): $R_t = 2.44$ min,MS (ESIpos): $m/z = 387$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 0.91$ (t, 3H), 1.32 (m, 2H), 1.55 (m, 2H), 1.76 (m, 1H), 1.91 (m, 1H), 2.22 (m, 2H), 2.75 (m, 1H), 3.29 (m, 1H), 3.39 (m, 2H), 4.19 (m, 2H); 6.01 (dd, 1H), 7.51 (d, 2H), 7.77 (d, 2H), 7.95 (t, 1H).

5

Beispiel 405

3-(4-Chlorphenyl)-N'-cyano-N-[2-(2,4-dichlorphenyl)-2-fluoreethyl]-4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carboximidamid



10 Enantiomerentrennung von Beispiel 354 nach Methode 17 liefert die Titelverbindung als Enantiomer 2 (>98% ee).

HPLC (Methode 17): $R_t = 5.90$ min. (zweite Fraktion)

In Analogie zu den zuvor beschriebenen Beispielen werden die Verbindungen der Beispiele 406 bis 415 hergestellt.

| Beispiel | Struktur | m/z , [$M+H$] ⁺ | R_t [min] | LC-MS-Methode |
|----------|----------|-----------------------------------|----------------|---------------|
| 406 | | 431 | 2.34 | 15 |

- 146 -

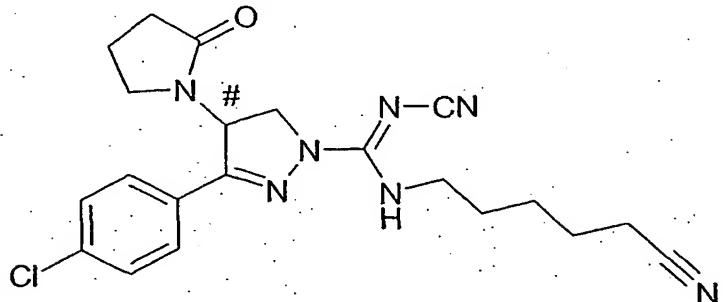
| Beispiel | Struktur | m/z, [M+H] ⁺ | R _t [min] | LC-MS-Methode |
|----------|----------|----------------------------|-------------------------|---------------|
| 407 | | 436 | 1.64 | 15 |
| 408 | | 466 | 1.68 | 14 |
| 409 | | 509 | 2.77 | 15 |
| 410 | | 417 | 2.26 | 15 |
| 411 | | 445 | 2.61 | 15 |
| 412 | | 503 | 2.23 | 14 |
| 413 | | 467 | 2.24 | 13 |

- 147 -

| Beispiel | Struktur | m/z, [M+H] ⁺ | R _t [min] | LC-MS-Methode |
|----------|----------|----------------------------|-------------------------|---------------|
| 414 | | 486 | 1.96 | 14 |
| 415 | | 431 | 2.36 | 14 |

Beispiel 416

3-(4-Chlorophenyl)-N'-cyano-N-(5-cyanopentyl)-4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carboximidamid



5

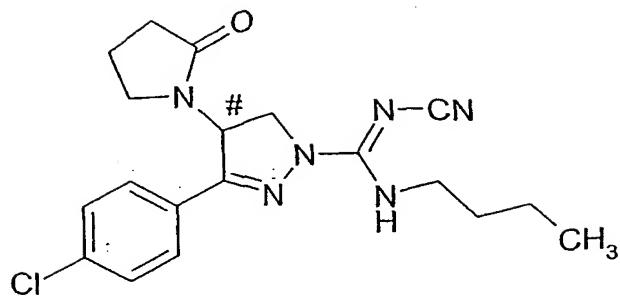
Enantiomerentrennung von Beispiel 394 nach Methode 21 liefert die Titelverbindung als Enantiomer 1 (> 99.5% ee).

HPLC (Methode 21): R_t = 6.37 min

Beispiel 417

- 10 N-Butyl-3-(4-chlorophenyl)-N'-cyano-4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carboximidamid

- 148 -

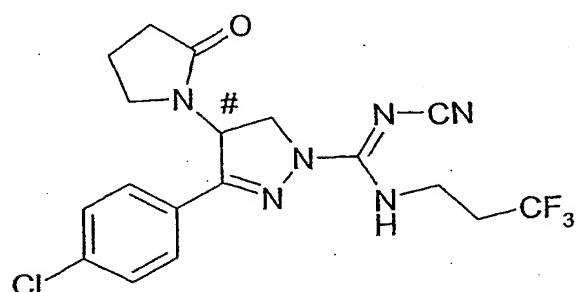


Enantiomerentrennung von Beispiel 396 nach Methode 22 liefert die Titelverbindung als Enantiomer 1 (> 99.5% ee).

HPLC (Methode 22): $R_t = 5.32 \text{ min}$

5 **Beispiel 418**

3-(4-Chlorphenyl)- N' -cyano-4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)- N -(3,3,3-trifluoropropyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carboximidamid



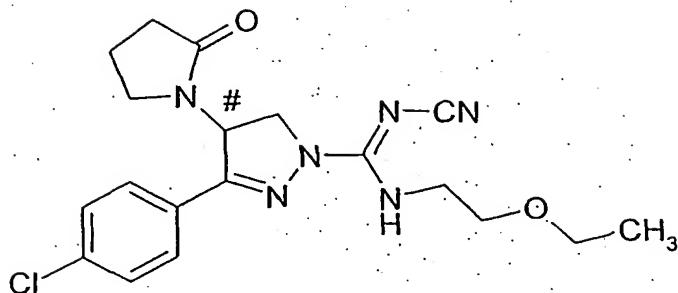
Enantiomerentrennung von Beispiel 393 nach Methode 22 liefert die Titelverbindung als
10 Enantiomer 1 (> 99% ee).

HPLC (Methode 22): $R_t = 5.14 \text{ min}$

Beispiel 419

3-(4-Chlorphenyl)- N' -cyano- N -(2-ethoxyethyl)-4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-carboximidamid

- 149 -

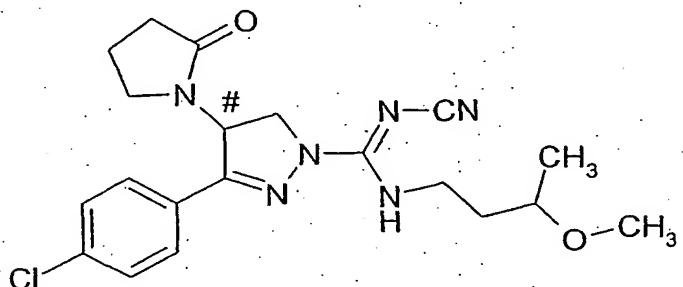


Enantiomerentrennung von Beispiel 391 nach Methode 22 liefert die Titelverbindung als Enantiomer 2 (> 99.5% ee).

HPLC (Methode 22): $R_t = 11.35$ min

5 **Beispiel 420**

3-(4-Chlorphenyl)-*N*-cyano-*N*-(3-methoxybutyl)-4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-1-carboximidamid



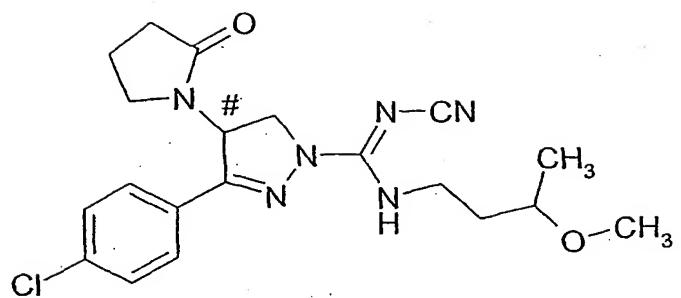
10 Enantiomerentrennung von Beispiel 410 nach Methode 22 liefert die Titelverbindung als Enantiomer 1/Diastereomer 1 (> 99.5% ee).

HPLC (Methode 22): $R_t = 5.11$ min

Beispiel 421

3-(4-Chlorphenyl)-*N*-cyano-*N*-(3-methoxybutyl)-4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-1-carboximidamid

- 150 -



Enantiomerentrennung von Beispiel 410 nach Methode 22 liefert die Titelverbindung als Enantiomer 1/Diastereomer 2 (> 99.5% ee).

HPLC (Methode 22): R_t = 6.64 min

B) Bewertung der physiologischen Wirksamkeit

Abkürzungen:

| | |
|-------|--|
| DMEM | Dulbecco's Modified Eagle Medium |
| FCS | Fetal Calf Serum |
| HEPES | 4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazineethanesulfonic acid |

Die Eignung der erfundungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung von thromboembolischen Erkrankungen kann in folgenden Assaysystemen gezeigt werden:

In vitro Assays

a) Zellulärer, funktioneller *in vitro*-Test

Die Identifizierung von Agonisten des humanen Protease Aktivierten Rezeptors 1 (PAR1) sowie die Quantifizierung der Wirksamkeit der hier beschriebenen Substanzen erfolgt mit Hilfe einer rekombinanten Zelllinie. Die Zelle leitet sich ursprünglich von einer embryonalen Nierenzelle des Menschen (HEK293; ATCC: American Type Culture Collection, Manassas, VA 20108, USA) ab.

Die Testzelllinie exprimiert konstitutiv eine modifizierte Form des calcium-sensitiven Photo-proteins Aequorin, das nach Rekonstitution mit dem Co-Faktor Coelenterazin bei Erhöhungen der freien Calcium-Konzentration im inneren mitochondrialen Kompartiment Licht emittiert (Rizzuto R, Simpson AW, Brini M, Pozzan T.; *Nature* 1992, 358, 325-327). Zusätzlich exprimiert die Zelle stabil den endogenen humanen PAR1-Rezeptor sowie den endogenen purinergen Rezeptor P2Y2.

Die resultierende PAR1-Testzelle reagiert auf Stimulation des endogenen PAR1 oder P2Y2-Rezeptors mit einer intrazellulären Freisetzung von Calcium-Ionen, die durch die resultierende Aequorin-Lumineszens mit einem geeigneten Luminometer quantifiziert werden kann (Milligan G, Marshall F, Rees S, *Trends in Pharmacological Sciences* 1996, 17, 235-237).

Für die Prüfung der Substanz-Spezifität wird deren Wirkung nach Aktivierung des endogenen PAR1-Rezeptors mit der Wirkung nach Aktivierung des endogenen purinergen P2Y2-Rezeptors verglichen, der den gleichen intrazellulären Signalweg nutzt.

Testablauf: Die Zellen werden zwei Tage (48 Std.) vor dem Test in Kulturmedium (DMEM F12, ergänzt mit 10% FCS, 2 mM Glutamine, 20 mM HEPES, 1,4mM Pyruvat, 0,1mg/ml Gentamycin, 0,15% Na-Bicarbonat; BioWhittaker Cat.# BE04-687Q; B-4800 Verviers, Belgien) in 384-Loch-

- 152 -

Mikrotiterplatten ausplattiert und in einem Zellinkubator (96% Luftfeuchtigkeit, 5% v/v CO₂, 37°C) gehalten. Am Testtag wird das Kulturmedium durch eine Tyrodelösung (in mM: 140 NaCl, 5 KCl, 1 MgCl₂, 2 CaCl₂, 20 Glucose, 20 HEPES), das zusätzlich den Co-Faktor Coelenterazin (25 µM) und Glutathion (4 mM) enthält, ausgetauscht und die Mikrotiterplatte anschließend für 5 weitere 3-4 Stunden inkubiert. Dann werden die Testsubstanzen auf die Mikrotiterplatte pipettiert und 5 Minuten nach Übertragung der Testsubstanzen in die Wells der Mikrotiterplatte wird die Platte in das Luminometer transferiert, eine PAR1-Agonist-Konzentration, die EC₅₀ entspricht, zugeschossen und sofort das resultierende Lichtsignal im Luminometer gemessen. Zur Unterscheidung einer Antagonist-Substanzwirkung von einer toxischen Wirkung wird unmittelbar anschließend der endogene purinerge Rezeptor mit Agonist aktiviert (ATP, 10 µM Endkonzentration) und das resultierende Lichtsignal gemessen. Die Ergebnisse sind in Tabelle A gezeigt:

Tabelle A:

| Bsp. Nr. | IC ₅₀ [nM] |
|----------|-----------------------|
| 41 | 2 |
| 79 | 3 |
| 102 | 15 |
| 119 | 220 |
| 132 | 4 |
| 230 | 31 |
| 297 | 140 |
| 373 | 130 |
| 417 | 4 |
| 418 | 32 |

b) Thrombozytenaggregation

Zur Bestimmung der Thrombozytenaggregation wird Blut von gesunden Probanden beiderlei Geschlechts, die innerhalb der letzten zehn Tage keine die Thrombozytenaggregation beeinflussende Medikation erhalten hatten, verwendet. Das Blut wird in Monovetten (Sarstedt, 5 Nümbrecht, Deutschland) die als Antikoagulans Natrium Citrat 3.8% (1 Teil Citrat + 9 Teile Blut) enthalten, aufgenommen. Zur Gewinnung von plättchenreichem Plasma wird das Citrat-Vollblut bei 2500 U/min für 20 min bei 4°C zentrifugiert.

Für die Aggregationsmessungen werden Aliquots des plättchenreichen Plasmas mit aufsteigenden Konzentrationen an Prüfsubstanz 10 min bei 37°C inkubiert. Anschließend wird die Aggregation 10 durch Zugabe eines Thrombin-Rezeptor Agonisten (SFLLRN) in einem Aggregometer ausgelöst und mittels der turbidimetrischen Methode nach Born (Born, G.V.R., Cross M.J., The Aggregation of Blood Platelets; *J. Physiol.* 1963, 168, 178-195) bei 37°C bestimmt. Die SFLLRN-Konzentration, die zur maximalen Aggregation führt, wird jeweils für jeden Spender individuell ermittelt.

Zur Berechnung der inhibitorischen Wirkung wird die Zunahme der Lichttransmission (Amplitude der Aggregationskurve in %) 5 Minuten nach Zugabe des Agonisten in Gegenwart und Abwesenheit von Prüfsubstanz ermittelt und die Inhibition berechnet. Aus den Inhibitionskurven wird die Konzentration berechnet, die die Aggregation zu 50% hemmt. Die Ergebnisse sind in Tabelle B gezeigt:

Tabelle B:

| Bsp. Nr. | IC ₅₀ [μM] |
|----------|-----------------------|
| 41 | 40 |
| 79 | 5 |
| 102 | 14 |
| 119 | 200 |
| 230 | 12 |
| 417 | 5 |
| 418 | 8 |

c) Stimulation gewaschener Thrombozyten und Analyse im FACS (Fluorescence Associated Cell Sorter)

Isolierung gewaschener Thrombozyten:

Humanes Vollblut wird mittels Venenpunktion von freiwilligen Spendern gewonnen und in 5 Monovetten (Sarstedt, Nümbrecht, Deutschland) überführt, die als Antikoagulans Natriumcitrat enthalten (1 Teil Natriumcitrat 3.8% + 9 Teile Vollblut). Die Monovetten werden bei 900 Umdrehungen pro Minute und 4°C über einen Zeitraum von 20 Minuten zentrifugiert (Heraeus Instruments, Deutschland; Megafuge 1.0RS). Das plättchenreiche Plasma wird vorsichtig abgenommen und in ein 50 ml-Falconröhren überführt. Nun wird das Plasma mit ACD-Puffer 10 (44 mM Natriumcitrat, 20.9 mM Zitronensäure, 74.1 mM Glucose) versetzt. Das Volumen des ACD-Puffers entspricht einem Viertel des Plasmavolumens. Durch zehnminütige Zentrifugation bei 2500 Umdrehungen und 4°C werden die Thrombozyten sedimentiert. Danach wird der Überstand vorsichtig abdekantiert und verworfen. Die präzipitierten Thrombozyten werden zunächst vorsichtig mit einem Milliliter Waschpuffer (113 mM Natriumchlorid, 4 mM 15 Dinatriumhydrogenphosphat, 24 mM Natriumdihydrogenphosphat, 4 mM Kaliumchlorid, 0.2 mM Ethylenglycol-bis-(2-aminoethyl)-N,N,N'-tetraessigsäure, 0.1% Glucose) resuspendiert und dann mit Waschpuffer auf ein Volumen aufgefüllt, das dem der Plasmamenge entspricht. Der Waschvorgang wird ein zweites Mal durchgeführt. Nachdem die Thrombozyten durch eine erneute zehnminütige Zentrifugation bei 2500 Umdrehungen und 4°C präzipitiert worden sind, werden sie 20 vorsichtig in einem Milliliter Inkubationspuffer (134 mM Natriumchlorid, 12 mM Natriumhydrogencarbonat, 2.9 mM Kaliumchlorid, 0.34 mM Natriumdihydrogencarbonat, 5 mM HEPES, 5 mM Glucose, 2 mM Calciumchlorid und 2 mM Magnesiumchlorid) resuspendiert und mit Inkubationspuffer auf eine Konzentration von 300.000 Thrombozyten pro µl eingestellt.

FACS-Färbung und Stimulierung der humanen Thrombozyten mit humanem α-Thrombin in Gegenwart oder Abwesenheit eines PAR-1-Antagonisten:

Die Thrombozytensuspension wird mit der zu prüfenden Substanz bzw. des entsprechenden Lösungsmittels für 10 Minuten bei 37°C vorinkubiert (Eppendorf, Deutschland; Thermomixer Comfort). Durch Zugabe des Agonisten (0.5 µM bzw. 1 µM α-Thrombin; Kordia, Niederlande, 3281 NIH Units/mg; oder 30 µg/ml Thrombin receptor activating peptide (TRAP6); Bachem, 30 Schweiz) bei 37° und unter Schütteln von 500 Umdrehungen pro Minute wird die Thrombozytenaktivierung ausgelöst. Zu den Zeitpunkten 0, 1, 2.5, 5, 10 und 15 Minuten wird jeweils ein Aliquot von 50 µl entnommen und in einen Milliliter einfach-konzentrierte CellFix™-Lösung (Becton Dickinson Immunocytometry Systems, USA) überführt. Zur Fixierung der Zellen werden sie 30 Minuten bei 4°C in der Dunkelheit inkubiert. Durch eine zehnminütige

- 155 -

Zentrifugation bei 600 g und 4°C werden die Thrombozyten präzipitiert. Der Überstand wird verworfen und die Thrombozyten werden in 400 µl CellWash™ (Becton Dickinson Immunocytometry Systems, USA) resuspendiert. Ein Aliquot von 100 µl wird in ein neues FACS-Röhrchen überführt. 1 µl des thrombozyten-identifizierenden Antikörpers und 1 µl des aktivierungszustands-detektierenden Antikörpers werden mit CellWash™ auf ein Volumen von 100 µl aufgefüllt. Diese Antikörperlösung wird dann zur Thrombozytensuspension gegeben und 20 Minuten bei 4°C in der Dunkelheit inkubiert. Im Anschluss an die Färbung wird das Ansatzvolumen durch Zugabe von weiteren 400 µl CellWash™ erhöht.

Zur Identifizierung der Thrombozyten wird ein fluorescein-isothiocyanat-konjugierter Antikörper eingesetzt, der gegen das humane Glykoprotein IIb (CD41) gerichtet ist (Immunotech Coulter, Frankreich; Cat. No. 0649). Mit Hilfe des phycoerythrin-konjugierten Antikörpers, der gegen das humane Glykoprotein P-Selektin (Immunotech Coulter, Frankreich; Cat. No. 1759) gerichtet ist, lässt sich der Aktivierungszustand der Thrombozyten bestimmen. P-Selektin (CD62P) ist in den α-Granula ruhender Thrombozyten lokalisiert. Es wird jedoch nach *in-vitro-* bzw. *in-vivo*-Stimulierung zur äußeren Plasmamembran translokalisiert.

FACS-Messung und Auswertung der FACS-Daten:

Die Proben werden im Gerät FACSCalibur™ Flow Cytometry System der Firma Becton Dickinson Immunocytometry Systems, USA, vermessen und mit Hilfe der Software CellQuest, Version 3.3 (Becton Dickinson Immunocytometry Systems, USA) ausgewertet und graphisch dargestellt. Das Maß der Thrombozytenaktivierung wird durch den Prozentsatz der CD62P-positiven Thrombozyten (CD41-positive Ereignisse) bestimmt. Es werden von jeder Probe 10.000 CD41-positive Ereignisse gezählt.

Die inhibitorische Wirkung der zu prüfenden Substanzen wird anhand der Reduktion der Thrombozytenaktivierung berechnet, die sich auf die Aktivierung durch den Agonisten bezieht.

25 Ex vivo Assay

Thrombozytenaggregation (Meerschweinchen)

Meerschweinchen (Stamm: Dunkin Hartley) werden in wachem oder narkotisiertem Zustand oral, intravenös oder intraperitoneal mit Prüfsubstanzen in geeigneter Formulierung behandelt. Als Kontrolle werden andere Meerschweinchen in identischer Weise mit dem entsprechenden Vehikel behandelt. Nach je nach Applikationsart unterschiedlich langer Zeit wird aus den tief narkotisierten Tieren Blut durch Punktions des Herzens oder der Aorta gewonnen. Das Blut wird in Monovetten (Sarstedt, Nürnberg, Deutschland) die als Antikoagulans Natrium Citrat 3.8% (1

- 156 -

Teil Citratlösung + 9 Teile Blut) enthalten, aufgenommen. Zur Gewinnung von plättchenreichem Plasma wird das Zitrat-Vollblut bei 2500 U/min für 20 min bei 4°C zentrifugiert.

Die Aggregation wird durch Zugabe eines Thrombin-Rezeptor Agonisten (SFLLRN, 50 µg/ml) in einem Aggregometer ausgelöst und mittels der turbidimetrischen Methode nach Born (Born, 5 G.V.R., Cross M.J., The Aggregation of Blood Platelets; *J. Physiol.* 1963, **168**, 178-195) bei 37°C bestimmt.

Zur Aggregationsmessung wird die Zunahme der Lichttransmission (Amplitude der Aggregationskurve in %) 5 Minuten nach Zugabe des Agonisten ermittelt. Die inhibitorische Wirkung der verabreichten Prüfsubstanzen in den behandelten Tieren wird durch die Reduktion der 10 Aggregation, bezogen auf den Mittelwert der Kontrolltiere, berechnet.

In vivo Assay

Die erfundungsgemäßen Verbindungen können in Thrombosemodellen in geeigneten Tierspezies, in denen die Thrombin-induzierte Plättchenaggregation über den PAR-1-Rezeptor vermittelt wird, untersucht werden. Als Tierspezies eignen sich Meerschweinchen und insbesondere Primaten 15 (vergleiche: Kogushi M, Kobayashi H, Matsuoka T, Suzuki S, Kawahara T, Kajiwara A, Hishinuma I, *Circulation* 2003, **108 Suppl.** 17, IV-280; Derian CK, Damiano BP, Addo MF, Darrow AL, D'Andrea MR, Nedelman M, Zhang H-C, Maryanoff BE, Andrade-Gordon P, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2003, **304**, 855-861).

C) Ausführungsbeispiele für pharmazeutische Zusammensetzungen

Die erfindungsgemäßen Substanzen können folgendermaßen in pharmazeutische Zubereitungen überführt werden:

Tablette:

5 Zusammensetzung:

100 mg der Verbindung des Beispiels 1, 50 mg Lactose (Monohydrat), 50 mg Maisstärke, 10 mg Polyvinylpyrrolidon (PVP 25) (Fa. BASF, Deutschland) und 2 mg Magnesiumstearat.

Tablettengewicht 212 mg. Durchmesser 8 mm, Wölbungsradius 12 mm.

Herstellung:

- 10 Die Mischung aus der Verbindung des Beispiels 1, Lactose und Stärke wird mit einer 5%-igen Lösung (m/m) des PVPs in Wasser granuliert. Das Granulat wird nach dem Trocknen mit dem Magnesiumstearat für 5 min. gemischt. Diese Mischung wird mit einer üblichen Tablettenpresse verpresst (Format der Tablette siehe oben).

Orale Suspension:

15 Zusammensetzung:

1000 mg der Verbindung des Beispiels 1, 1000 mg Ethanol (96%), 400 mg Rhodigel (Xanthan gum) (Fa. FMC, USA) und 99 g Wasser.

Einer Einzeldosis von 100 mg der erfindungsgemäßen Verbindung entsprechen 10 ml orale Suspension.

20 Herstellung:

Das Rhodigel wird in Ethanol suspendiert, die Verbindung des Beispiels 1 wird der Suspension zugefügt. Unter Rühren erfolgt die Zugabe des Wassers. Bis zum Abschluss der Quellung des Rhodigels wird ca. 6h gerührt.

Intravenös applizierbare Lösung:**Zusammensetzung:**

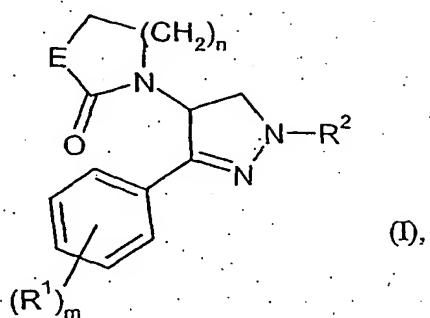
1 mg der Verbindung von Beispiel 1, 15 g Polyethylenglykol 400 und 250 g Wasser für Injektionszwecke.

5 Herstellung:

Die Verbindung von Beispiel 1 wird zusammen mit Polyethylenglykol 400 in dem Wasser unter Rühren gelöst. Die Lösung wird sterilfiltriert (Porendurchmesser 0,22 µm) und unter aseptischen Bedingungen in hitzesterilisierte Infusionsflaschen abgefüllt. Diese werden mit Infusionsstopfen und Bördelkappen verschlossen.

Patentansprüche

1. Verbindung der Formel



in welcher

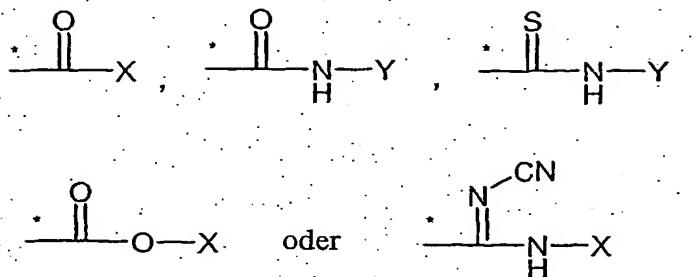
5 E für Methylen, NH, ein Sauerstoffatom oder ein Schwefelatom steht,

m für 0, 1, 2 oder 3 steht,

n für 1, 2 oder 3 steht,

10 R¹ für Halogen, Hydroxy, Amino, Cyano, Nitro, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Alkyl, Alkoxy, Hydroxycarbonyl, Aminocarbonyl, Alkoxycarbonyl, Alkylaminocarbonyl oder -NH(C=O)OR⁹ steht,

wobei

15 R⁹ für (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, (C₃-C₇)-Cycloalkylmethyl oder (C₆-C₁₀)-Arylmethyl steht,R² für eine Gruppe der Formel

15

steht,

wobei

- 160 -

- * für die Anknüpfstelle an den Pyrazolinring steht,
- X für R³ oder (C₁-C₈)-Alkylen-R⁴ steht,
wobei Alkylen mit 1 bis 4 Fluoratomen substituiert sein kann,
- Y für R³ oder (C₁-C₈)-Alkylen-R⁴ steht,
wobei Alkylen mit 1 bis 4 Fluoratomen substituiert sein kann,
- 5 R³ für 1,3-Benzodioxol, 2,2-Difluor-1,3-benzodioxol, 2,3-Dihydro-1,4-benzodioxin, 2,2,4,4-Tetrafluor-4H-1,3-benzodioxin, Indanyl, 1,2,3,4-Tetrahydronaphthyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl oder 5- bis 10-gliedriges Heterocyclyl steht,
wobei Aryl, Heteroaryl, Cycloalkyl oder Heterocyclyl substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, Amino, Halogen, Cyano, Nitro, Monohalogenmethyl, Dihalogenmethyl, Trihalogenmethyl, Monohalogenmethoxy, Dihalogenmethoxy, Trihalogenmethoxy, Alkyl, Alkoxy, Alkylamino, Aryl, Hydroxycarbonyl, Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Alkylaminocarbonyl, Alkylcarbonyl, Alkylcarbonyloxy, Alkylcarbonylamino und Alkylsulfonyl,
- 10 R⁴ für Wasserstoff, 1,3-Benzodioxol, 2,2-Difluor-1,3-benzodioxol, 2,3-Dihydro-1,4-benzodioxin, 2,2,4,4-Tetrafluor-4H-1,3-benzodioxin, Indanyl, 1,2,3,4-Tetrahydronaphthyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, 5- bis 10-gliedriges Heterocyclyl, Hydroxy, Cyano, Trifluormethyl, gegebenenfalls mit Fluor substituiertes Alkylthio, -OR⁵, -C(=O)R⁶ oder -NR⁷R⁸ steht,
wobei Aryl, Heteroaryl, Cycloalkyl oder Heterocyclyl substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, Amino, Halogen, Cyano, Nitro, Oxo, Monohalogenmethyl, Dihalogenmethyl, Trihalogenmethyl, Monohalogenmethoxy, Dihalogenmethoxy, Trihalogenmethoxy, Alkyl, gegebenenfalls mit Alkoxycarbonyl substituiertes Alkoxy, Alkylamino, Aryl, Benzyl, Hydroxy-
- 15
- 20
- 25
- 30

carbonyl, Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Alkylaminocarbonyl, Alkylcarbonyl, Alkylcarbonyloxy, Alkylcarbonylamino und Alkylsulfonyl,

5 R⁵ für, gegebenenfalls mit Fluor substituiertes Alkyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, Benzyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl oder Alkylcarbonyl steht,

wobei Aryl, Benzyl oder Cycloalkyl substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, Amino, Halogen, Cyano, Nitro, Oxo, Monohalogenmethyl, Dihalogenmethyl, Trihalogenmethyl, Monohalogenmethoxy, Dihalogenmethoxy, Trihalogenmethoxy, Alkyl, Alkoxy, Alkylamino, Aryl, Benzyl, Hydroxycarbonyl, Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Alkylaminocarbonyl, Alkylcarbonyl, Alkylcarbonyloxy, Alkylcarbonylamino und Alkylsulfonyl,

10 15 R⁶ für Hydroxy, Amino, Alkyl, Alkylamino, Alkoxy, (C₆-C₁₀)-Aryl, Benzyloxy oder 5- bis 10-gliedriges Heterocycl steht,

wobei Aryl oder Benzyloxy substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, Amino, Halogen, Cyano, Nitro, Oxo, Monohalogenmethyl, Dihalogenmethyl, Trihalogenmethyl, Monohalogenmethoxy, Dihalogenmethoxy, Trihalogenmethoxy, Alkyl, Alkoxy, Alkylamino, Aryl, Benzyl, Hydroxycarbonyl, Alkoxy-carbonyl, Aminocarbonyl, Alkylaminocarbonyl, Alkylcarbonyl, Alkylcarbonyloxy, Alkylcarbonylamino und Alkylsulfonyl,

20 25 R⁷ für Wasserstoff, Alkyl oder Benzyl steht,

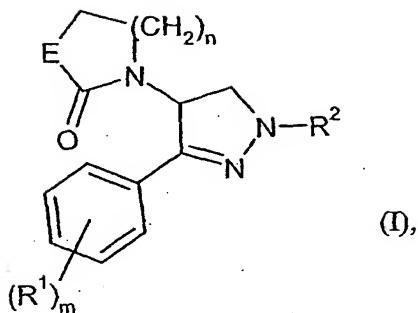
R⁸ für Wasserstoff, Alkyl, Phenyl, Alkylcarbonyl, Alkoxycarbonyl, Alkylsulfonyl, gegebenenfalls mit Alkyl substituiertes Arylcarbonyl oder gegebenenfalls mit Alkyl substituiertes Arylsulfonyl steht,

und ihre Salze, ihre Solvate und die Solvate ihrer Salze

30 zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten.

2. Verbindung der Formel

- 162 -



in welcher

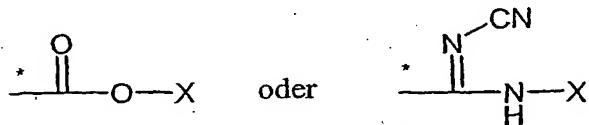
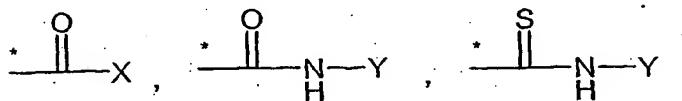
E für Methylen, NH, ein Sauerstoffatom oder ein Schwefelatom steht,

m für 0, 1, 2 oder 3 steht,

5 n für 1, 2 oder 3 steht,

R¹ für Halogen, Hydroxy, Amino, Cyano, Nitro, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Alkyl, Alkoxy, Hydroxycarbonyl, Aminocarbonyl, Alkoxycarbonyl, Alkylaminocarbonyl oder -NH(C=O)OR⁹ steht,

wobei

10 R⁹ für (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, (C₃-C₇)-Cycloalkylmethyl oder (C₆-C₁₀)-Arylmethyl steht,R² für eine Gruppe der Formel

steht,

15 wobei

* für die Anknüpfstelle an den Pyrazolinring steht,

X für R³ oder (C₁-C₈)-Alkylen-R⁴ steht,

wobei Alkylen mit 1 bis 4 Fluoratomen substituiert sein kann,

Y für (C₁-C₈)-Alkylen-R⁴ steht,

wobei Alkylen mit 1 bis 4 Fluoratomen substituiert sein kann,

R³ für 1,3-Benzodioxol, 2,2-Difluor-1,3-benzodioxol, 2,3-Dihydro-1,4-benzodioxin, 2,2,4,4-Tetrafluor-4H-1,3-benzodioxin, Indanyl, 1,2,3,4-Tetrahydronaphthyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl oder 5- bis 10-gliedriges Heterocyclyl steht,

wobei Aryl, Heteroaryl, Cycloalkyl oder Heterocyclyl substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, Amino, Halogen, Cyano, Nitro, Monohalogenmethyl, Dihalogenmethyl, Trihalogenmethyl, Monohalogenmethoxy, Dihalogenmethoxy, Trihalogenmethoxy, Alkyl, Alkoxy, Alkylamino, Aryl, Hydroxycarbonyl, Alkoxy carbonyl, Aminocarbonyl, Alkylaminocarbonyl, Alkylcarbonyl, Alkylcarbonyloxy, Alkylcarbonylamino und Alkylsulfonyl,

R⁴ für Wasserstoff, 1,3-Benzodioxol, 2,2-Difluor-1,3-benzodioxol, 2,3-Dihydro-1,4-benzodioxin, 2,2,4,4-Tetrafluor-4H-1,3-benzodioxin, Indanyl, 1,2,3,4-Tetrahydronaphthyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, 5- bis 10-gliedriges Heterocyclyl, Hydroxy, Cyano, Trifluormethyl, gegebenenfalls mit Fluor substituiertes Alkylthio, -OR⁵, -C(=O)R⁶ oder -NR⁷R⁸ steht,

wobei Aryl, Heteroaryl, Cycloalkyl oder Heterocyclyl substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, Amino, Halogen, Cyano, Nitro, Oxo, Monohalogenmethyl, Dihalogenmethyl, Trihalogenmethyl, Monohalogenmethoxy, Dihalogenmethoxy, Trihalogenmethoxy, Alkyl, gegebenenfalls mit Alkoxy carbonyl substituiertes Alkoxy, Alkylamino, Aryl, Benzyl, Hydroxycarbonyl, Alkoxy carbonyl, Aminocarbonyl, Alkylaminocarbonyl, Alkylcarbonyl, Alkylcarbonyloxy, Alkylcarbonylamino und Alkylsulfonyl,

- 164 -

R⁵ für, gegebenenfalls mit Fluor substituiertes Alkyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, Benzyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl oder Alkylcarbonyl steht,

wobei Aryl, Benzyl oder Cycloalkyl substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, Amino, Halogen, Cyano, Nitro, Oxo, Monohalogenmethyl, Dihalogenmethyl, Trihalogenmethyl, Monohalogenmethoxy, Dihalogenmethoxy, Trihalogenmethoxy, Alkyl, Alkoxy, Alkylamino, Aryl, Benzyl, Hydroxycarbonyl, Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Alkylaminocarbonyl, Alkylcarbonyl, Alkylcarbonyloxy, Alkylcarbonylamino und Alkylsulfonyl,

R⁶ für Hydroxy, Amino, Alkyl, Alkylamino, Alkoxy, (C₆-C₁₀)-Aryl, Benzyloxy oder 5- bis 10-gliedriges Heterocyclyl steht,

wobei Aryl oder Benzyloxy substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, Amino, Halogen, Cyano, Nitro, Oxo, Monohalogenmethyl, Dihalogenmethyl, Trihalogenmethyl, Monohalogenmethoxy, Dihalogenmethoxy, Trihalogenmethoxy, Alkyl, Alkoxy, Alkylamino, Aryl, Benzyl, Hydroxycarbonyl, Alkoxy-carbonyl, Aminocarbonyl, Alkylaminocarbonyl, Alkylcarbonyl, Alkylcarbonyloxy, Alkylcarbonylamino und Alkylsulfonyl,

R⁷ für Wasserstoff, Alkyl oder Benzyl steht,

R⁸ für Wasserstoff, Alkyl, Phenyl, Alkylcarbonyl, Alkoxycarbonyl, Alkylsulfonyl, gegebenenfalls mit Alkyl substituiertes Arylcarbonyl oder gegebenenfalls mit Alkyl substituiertes Arylsulfonyl steht,

und ihre Salze, ihre Solvate und die Solvate ihrer Salze.

3. Verbindung nach Anspruch 2,

in welcher

E für Methylen, NH oder ein Sauerstoffatom steht,

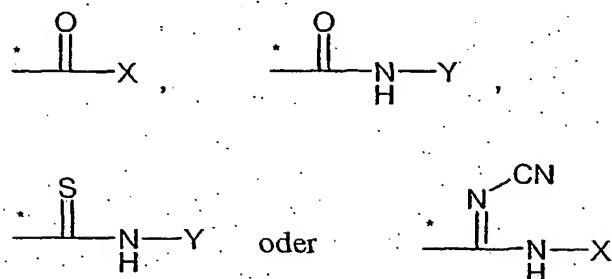
30 m für 0, 1 oder 2 steht,

- 165 -

n für 1, 2 oder 3 steht,

R¹ für Halogen, Amino, Cyano, Nitro, Trifluormethyl, Alkyl oder Alkoxy steht,

R² für eine Gruppe der Formel



5 steht,

wobei

* für die Anknüpfstelle an den Pyrazolinring steht,

X für R³ oder (C₁-C₈)-Alkylen-R⁴ steht,

Y für (C₁-C₈)-Alkylen-R⁴ steht,

10 R³ für 1,3-Benzodioxol, 2,2-Difluor-1,3-benzodioxol, 2,3-Dihydro-1,4-benzodioxin, 2,2,4,4-Tetrafluor-4H-1,3-benzodioxin, Indanyl, 1,2,3,4-Tetrahydronaphthyl, Phenyl, 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl oder 5- oder 6-gliedriges Heterocyclyl steht,

15 wobei Phenyl, Heteroaryl, Cycloalkyl oder Heterocyclyl substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, Amino, Halogen, Cyano, Nitro, Trichlormethyl, Trifluormethyl, Mono-fluormethoxy, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₁-C₄)-Alkylamino, Phenyl, Hydroxycarbonyl, (C₁-C₄)-Alkoxy carbonyl, Aminocarbonyl, (C₁-C₄)-Alkylamino-carbonyl und (C₁-C₄)-Alkylcarbonyl,

20 R⁴ für Wasserstoff, 1,3-Benzodioxol, 2,2-Difluor-1,3-benzodioxol, 2,3-Dihydro-1,4-benzodioxin, 2,2,4,4-Tetrafluor-4H-1,3-benzodioxin, Indanyl, 1,2,3,4-Tetrahydronaphthyl, Phenyl, Naphthyl, 5- oder 6-gliedriges Hetero-

- 166 -

aryl, (C₅-C₆)-Cycloalkyl, 5- oder 6-gliedriges Heterocycl, Cyano, Trifluormethyl, -OR⁵, -C(=O)R⁶ oder -NR⁷R⁸ steht,

5

wobei Phenyl, Naphthyl, Heteroaryl, Cycloalkyl oder Heterocycl substituiert sein können mit 1 bis 3 Substituenten, unabhängig von einander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, Amino, Halogen, Cyano, Nitro, Oxo, Trichlormethyl, Trifluormethyl, Monofluormethoxy, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₁-C₄)-Alkylamino, Phenyl, Hydroxycarbonyl, (C₁-C₄)-Alkoxy carbonyl, Aminocarbonyl, (C₁-C₄)-Alkylaminocarbonyl und (C₁-C₄)-Alkylcarbonyl,

10

R⁵ für, gegebenenfalls mit Fluor substituiertes (C₁-C₄)-Alkyl, Phenyl, Benzyl oder (C₁-C₄)-Alkylcarbonyl steht,

R⁶ für (C₁-C₄)-Alkoxy steht,

R⁷ für Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl steht,

15

R⁸ für (C₁-C₄)-Alkyl oder gegebenenfalls mit (C₁-C₄)-Alkyl substituiertes Phenylcarbonyl steht,

und ihre Salze, ihre Solvate und die Solvate ihrer Salze.

4. Verbindung nach Anspruch 2 oder 3,

in welcher

20

E für Methylen, NH oder ein Sauerstoffatom steht,

m für 0, 1 oder 2 steht,

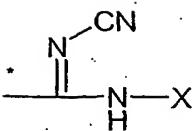
n für 1, 2 oder 3 steht,

R¹ für Halogen, Amino, Cyano, Trifluormethyl, (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₁-C₄)-Alkoxy steht,

25

R² für eine Gruppe der Formel

- 167 -



steht,

wobei

* für die Anknüpfstelle an den Pyrazolinring steht,

5 X für R³ oder (C₁-C₆)-Alkylen-R⁴ steht,R³ für 1,3-Benzodioxol, 2,2-Difluor-1,3-benzodioxol, 2,3-Dihydro-1,4-benzodioxin, 2,2,4,4-Tetrafluor-4H-1,3-benzodioxin, Phenyl, 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl oder (C₃-C₆)-Cycloalkyl steht,10 wobei Phenyl, Heteroaryl oder Cycloalkyl substituiert sein können mit 1 oder 2 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Cyano, Trichlormethyl, Trifluormethyl, Monofluormethoxy, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, (C₁-C₄)-Alkyl und (C₁-C₄)-Alkoxy,15 R⁴ für Wasserstoff, Phenyl, 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl, (C₅-C₆)-Cycloalkyl, 5- oder 6-gliedriges Heterocycl, Cyano, Trifluormethyl, -OR⁵ oder -NR⁷R⁸ steht,20 wobei Phenyl, Heteroaryl, Cycloalkyl oder Heterocycl substituiert sein können mit 1 bis 2 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Cyano, Oxo, Trichlormethyl, Trifluormethyl, Monofluormethoxy, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, (C₁-C₄)-Alkyl und (C₁-C₄)-Alkoxy,R⁵ für gegebenenfalls mit Fluor substituiertes (C₁-C₄)-Alkyl steht,R⁷ für Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl steht,R⁸ für (C₁-C₄)-Alkyl steht,

25 und ihre Salze, ihre Solvate und die Solvate ihrer Salze.

5.. Verbindungen nach einem der Ansprüche 2 bis 4,

- 168 -

in welcher

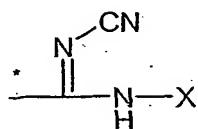
E für Methylen steht,

m für 1 steht,

n für 1 steht,

5 R¹ für Halogen steht,

R² für eine Gruppe der Formel



steht,

wobei

10 * für die Anknüpfstelle an den Pyrazolinring steht,

X für R³ oder (C₁-C₆)-Alkylen-R⁴ steht,

R³ für Phenyl, 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl oder (C₅-C₆)-Cycloalkyl steht,

15 wobei Phenyl, Heteroaryl oder Cycloalkyl substituiert sein können mit 1 bis 2 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Cyano, Trichlormethyl, Monofluormethoxy, Difluormethoxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, (C₁-C₄)-Alkyl und (C₁-C₄)-Alkoxy,

20 R⁴ für Wasserstoff, Phenyl, 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl, (C₅-C₆)-Cycloalkyl, 5- oder 6-gliedriges Heterocyclyl, Cyano, Trifluormethyl oder -OR⁵ steht,

wobei Phenyl, Heteroaryl, Cycloalkyl oder Heterocyclyl substituiert sein können mit 1 bis 2 Substituenten, unabhängig von einander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Cyano, Trichlormethyl, Monofluormethoxy, Difluormethoxy,

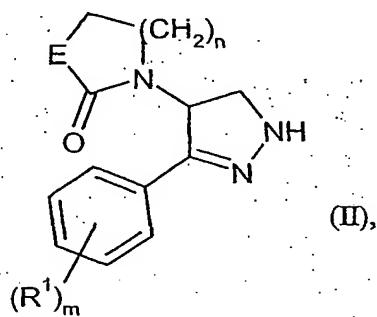
- 169 -

Trifluormethyl, Trifluormethoxy, (C_1 - C_4)-Alkyl und (C_1 - C_4)-Alkoxy,

R^5 für Methyl oder Ethyl steht,

und ihre Salze, ihre Solvate und die Solvate ihrer Salze.

5. 6. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (I), wie in Anspruch 2 definiert, dadurch gekennzeichnet, dass Verbindungen der Formel

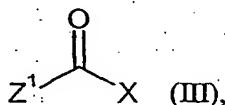


in welcher

R^1 , E, m und n die in Anspruch 2 angegebene Bedeutung aufweisen,

10 entweder

[A] mit Verbindungen der Formel



in welcher

X die in Anspruch 2 angegebene Bedeutung aufweist und

15 Z^1 für Halogen, bevorzugt Chlor oder Brom, oder Hydroxy steht,

oder

[B] mit Verbindungen der Formel



- 170 -

in welcher

Y die in Anspruch 2 angegebene Bedeutung aufweist,

oder

[C] mit Verbindungen der Formel

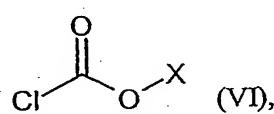


in welcher

Y die in Anspruch 2 angegebene Bedeutung aufweist,

oder

[D] mit Verbindungen der Formel

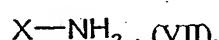


in welcher

X die in Anspruch 2 angegebene Bedeutung aufweist,

oder

[E] in zwei Stufen zunächst mit Diphenylcyanocarboimidat und anschließend
15 mit Verbindungen der Formel



in welcher

X die in Anspruch 2 angegebene Bedeutung aufweist,

umgesetzt werden.

20 7. Verbindung der Formel (I), wie in einem der Ansprüche 2 bis 4 definiert, zur Behandlung
und/oder Prophylaxe von Krankheiten.

- 171 -

8. Verwendung einer Verbindung der Formel (I), wie in einem der Ansprüche 1 bis 5 definiert, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Herz-Kreislauf-Erkrankungen.
9. Verwendung einer Verbindung der Formel (I), wie in einem der Ansprüche 1 bis 5 definiert, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von thromboembolischen Erkrankungen.
10. Verfahren zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Herz-Kreislauf-Erkrankungen unter Verwendung einer therapeutisch wirksamen Menge einer Verbindung der Formel (I), wie in einem der Ansprüche 1 bis 5 definiert.
10. 11. Arzneimittel enthaltend eine Verbindung der Formel (I), wie in einem der Ansprüche 1 bis 5 definiert, in Kombination mit einem weiteren Wirkstoff.
12. Arzneimittel enthaltend eine Verbindung der Formel (I), wie in einem der Ansprüche 1 bis 5 definiert, in Kombination mit einem inerten, nichttoxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoff.

THIS PAGE BLANK (USPTO)